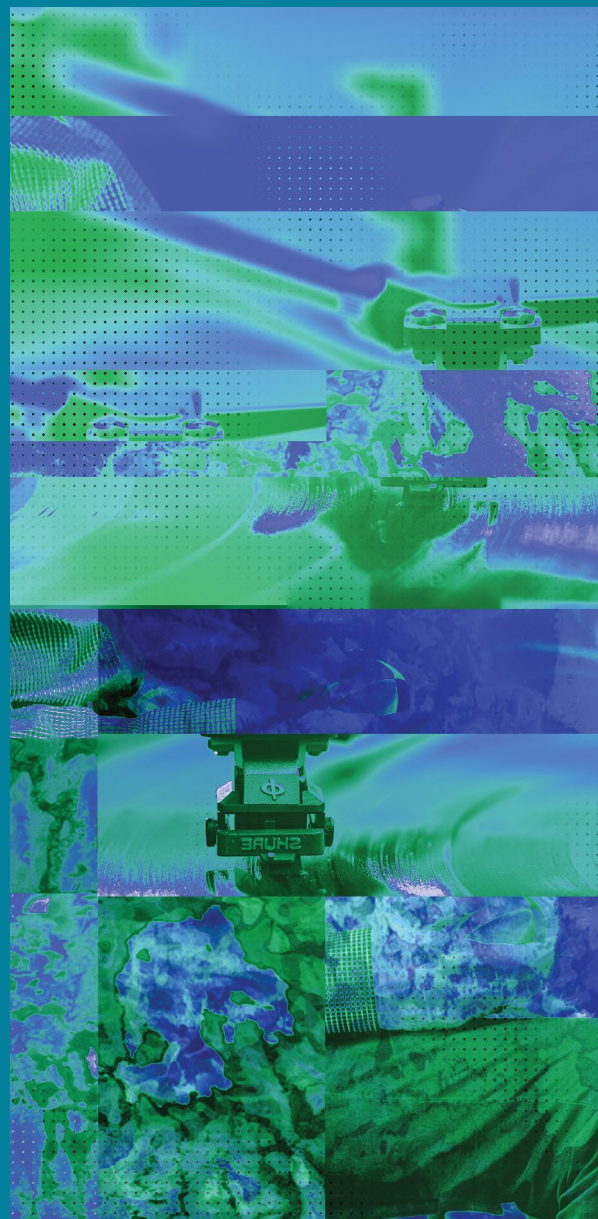


Revista Ecuatoriana de Neurología

FEDERACIÓN DE REVISTAS NEUROLÓGICAS EN ESPAÑOL



Editorial

7. Publicar Desde América Latina. ¿Hay un Grado de Dificultad Mayor? Experiencia del Proyecto Atahualpa.
Publishing From Latin America. Is There A Greater Degree Of Difficulty? The Atahualpa Project Experience.
Oscar H. Del Brutto

Carta al Editor

9. Globesidad y Enfermedad Cerebrovascular: Una Pandemia Originada en la Globalización.
Globesity And Cerebrovascular Disease: A Globalization Pandemic.
Mónica Patricia Herrera-Martínez, Jennifer Barrios-Herrera, Luis Rafael Moscote-Salazar

Artículos Originales

11. Heterogeneidad Sintomatológica. Perfiles de Pacientes Diagnosticados con Demencia Tipo Alzheimer en Antioquia (Colombia)
Symptomatology Heterogeneity. Profiles Of Patients Diagnosed With Alzheimer's Type Dementia In Antioquia (Colombia).
Martha Alvarez-Duque, Rocío Leal-Campanario, Francisco Lopera-Restrepo, Lucía Madrigal-Zapata, Carlos Villegas-Lanau
20. Fístula Carótida Caverosa. Utilidad del ultrasonido Doppler en el diagnóstico.
Cavernous carotid fistula. Utility of Doppler ultrasound in diagnosis.
Leda Fernández Cué, Claudio E. Scherle Matamoros, Dannys Rivero Rodríguez, Jesús Pérez Nellar
25. Estatus Epiléptico. Factores Asociados a una Evolución Desfavorable en un Centro Terciario.
Status Epilepticus. Pragmatic Variables For An Unfavorable Outcome In A Tertiary Center Of Care.
Dannys Rivero Rodríguez, Claudio Scherle Matamoros, Daniela Di Capua Sacoto, Manuel Jibaja Vega, María José Santacruz Villalba, Elena de los Angeles Mullo Almache, Diana Núñez Ordóñez, Verónica Nuñez Cabezas, Karol Galarza Galarza.
31. Neuronavegación en la Planificación Prequirúrgica y en la Cirugía de la Epilepsia Refractaria.
Neuronavigation In Pre Surgical Planning And Surgery Of Refractory Epilepsy.
C Valencia-Calderón, JR Villacis-Sandoval, A Calderón-Valdiviezo, C Vásquez-Hahn, D Díaz Garrido, R Bernal-Carrillo, J Castro-Viteri, A Torres-Merino.

Artículos de Revisión

39. Características Clínicas del Síndrome de Guillain-Barré en Relación a Chikungunya Y Zika: Revisión Sistemática.
Julie Benavides-Melo, Gerson Rodríguez-Angulo, Carol Rosero Galindo, Franco Montenegro-Coral, Nubia Lucero Coral, Viviana Martínez-Villota, Silvio Chaves-Huertas.
45. Anticoagulación en Pacientes con Injuria Traumática Cerebral: Revisión Narrativa.
Anticoagulation In Patients With Traumatic Brain Injury: Narrative Review.
Mario Contreras-Arrieta, María Morales-Núñez, Héctor Bedoya-Orozco, Loraine Quintana-Pájara, María Fernanda Fontalvo-Mendoza, Luis Rafael Moscote-Salazar.
55. Batería Neuropsicológica Set de Datos Uniformes (UDS) Para la Evaluación de Enfermedad de Alzheimer y Deterioro Cognitivo Leve: Una Revisión Sistemática.
Neuropsychological Battery Uniform Data Set (Uds) For The Evaluation Of Alzheimer's Disease And Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review.
María-Fernanda Porto, María-Julieta Russo, Ricardo Allegri
63. El Pensamiento Moral Después del Daño Cerebral Adquirido.
Moral Thought After Acquired Cerebral Damage.
Carlos Ramos-Galarza.
70. Encefalopatía Posterior Reversible en el Contexto de la Eclampsia. Reporte de Caso y Revisión de la Literatura.
Reversible Posterior Encephalopathy In The Context Of Eclampsia. Case Report And Review Of Literature.
Luis Unigarro, Liliana Torres, Marcelo Castelo, Freddy Sánchez, Daniel Feliz, Alejandro Mora, Carlos Rivera, Guido Mascialino, Esteban Ortiz-Prado, Jorge E. Vascones.

Artículo Especial

79. Requisitos Para que Proceda la Responsabilidad Civil por Mala Práctica Médica.
Requirements For Civil Liability To Proceed Due To Medical Malpractice.
Oscar del Brutto.

Reportes de Casos Clínicos

83. Síndrome de Guillain Barré: Reporte de un Caso Causado por Enterovirus.
Guillain Barre Syndrome: Report Of a Case Caused By Enterovirus.
Pedro Díaz-Camacho, Víctor Lescano-Lescano, Sandra Valencia-Chugnas
87. Síndrome de Tourette Familiar: Reporte De Caso y Revisión de la Literatura.
Familial Tourette Syndrome: Case Report And Review Of Literature.
Mary García - Acero, Eugenia Espinosa.
92. Manifestaciones Neuropsiquiátricas de la Enfermedad de Whipple en una Adolescente: A Propósito de un Caso.
Neuropsychiatric Manifestations Of Whipple Disease In An Adolescent: Case Report.
María Clara Herraéz-Martín de Valmaseda, Manuel Ajoy-Chao, María Teresa Aparicio-Reinoso.
96. Oclusión Endovascular de Arteria Carótida Interna Aberrante Como Causa de Tinnitus Pulsátil.
Endovascular Occlusion Of Aberrant Internal Carotid Artery Causing Tinnitus.
Oliverio Vargas, Daniel Mantilla-García, Melquisedec Galvis, Carlos Ferreira-Prada, Ligia Mateus, Diego Muñoz-Sudrez.
100. Presentación de Mieloma Múltiple en Sistema Nervioso Central.
Multiple Myeloma Presentation In Central Nervous System.
Venus Rodríguez-Matías, Washington Ladines-Jaime, José Rodríguez-Matías
103. Dolor en Síndrome de Guillain Barré: Una Manifestación Subestimada.
Pain In Guillain Barre Syndrome: An Underestimated Manifestation.
Juan Salazar, Roberto Áñez, Cristóbal Espinoza, Alicia Morocho.
108. Fibrodisplasia Osificante Progresiva: Reporte de Casos.
Progressive Ossifying Fibrodysplasia: Case Reports.
Robert Salinas Suikouski, Jack Saltos Arauz, Melissa Espinosa Flores, Lenin Solano Patiño, Nuria Olazaval Miranda

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



Revista de Ecuatoriana de Neurología

Vol. 27, Nº 2, 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. **Publicar Desde América Latina. ¿Hay un Grado de Dificultad Mayor? Experiencia del Proyecto Atahualpa.**
Oscar H. Del Brutto

Carta al Editor

9. **Globesidad y Enfermedad Cerebrovascular: Una Pandemia Originada en la Globalización.**
Mónica Patricia Herrera-Martínez, Jennifer Barrios-Herrera, Luis Rafael Moscote-Salazar

Artículos Originales

11. **Heterogeneidad Sintomatológica. Perfiles de Pacientes Diagnosticados con Demencia Tipo Alzheimer en Antioquia (Colombia)**
Martha Alvarez-Duque, Rocío Leal-Campanario, Francisco Lopera-Restrepo, Lucía Madrigal-Zapata, Carlos Villegas-Lanau
20. **Fístula Carótida Cavernosa. Utilidad del ultrasonido Doppler en el diagnóstico.**
Leda Fernández Cué, Claudio E. Scherle Matamoros, Dannys Rivero Rodríguez, Jesús Pérez Nellar
25. **Estatus Epiléptico. Factores Asociados a Una Evolución Desfavorable en un Centro Terciario.**
Dannys Rivero Rodríguez, Claudio Scherle Matamoros, Daniella Di Capua Sacoto, Manuel Jibaja Vega, María José Santacruz Villalba, Elena de los Angeles Mullo Almache, Diana Núñez Ordóñez, Verónica Nuñez Cabezas, Karol Galarza Galarza.
31. **Neuronavegación en la Planificación Prequirúrgica y en la Cirugía de la Epilepsia Refractaria.**
C Valencia-Calderón, JR Villacis-Sandoval, A Calderón-Valdiviezo, C Vásquez-Hahn, D Díaz Garrido, R Bernal-Carrillo, J Castro-Viteri, A Torres-Merino.

Artículos de Revisión

39. **Características Clínicas del Síndrome de Guillain-Barré en Relación a Chikungunya Y Zika: Revisión Sistemática.**
Julie Benavides-Melo, Gerson Rodríguez-Angulo, Carol Rosero Galindo, Franco Montenegro-Coral, Nubia Lucero Coral, Viviana Martínez-Villota, Silvio Chaves-Huertas.
45. **Anticoagulación en Pacientes con Injurias Traumáticas Cerebrales: Revisión Narrativa.**
Mario Contreras-Arrieta, María Morales-Núñez, Héctor Bedoya-Orozco, Loraine Quintana-Pájaro, María Fernanda Fontalvo-Mendoza, Luis Rafael Moscote-Salazar

55. **Batería Neuropsicológica Set de Datos Uniformes (UDS) Para la Evaluación de Enfermedad de Alzheimer y Deterioro Cognitivo Leve: Una Revisión Sistemática.**
María-Fernanda Porto, María-Julietta Russo, Ricardo Allegri

63. **El Pensamiento Moral Después del Daño Cerebral Adquirido.**
Carlos Ramos-Galarza.

70. **Encefalopatía Posterior Reversible en el Contexto de la Eclampsia. Reporte de Caso y Revisión de la Literatura.**
Luis Unigarro, Liliana Torres, Marcelo Castelo, Freddy Sánchez, Daniel Feliz, Alejandro Mora, Carlos Rivera, Guido Mascialino, Esteban Ortiz-Prado, Jorge E. Vascones.

Artículo Especial

79. **Requisitos Para que Proceda la Responsabilidad Civil por Mala Práctica Médica.**
Oscar del Brutto

Reportes de Casos Clínicos

83. **Síndrome de Guillain Barré: Reporte de un Caso Causado por Enterovirus.**
Pedro Díaz-Camacho, Víctor Lescano-Lescano, Sandra Valencia-Chugnas
87. **Síndrome de Tourette Familiar: Reporte De Caso y Revisión de la Literatura.**
Mary García - Acero, Eugenia Espinosa.
92. **Manifestaciones Neuropsiquiátricas de la Enfermedad de Whipple en una Adolescente: A Propósito de un Caso.**
María Clara Herraéz-Martín de Valmaseda, Manuel Ajoy-Chao, María Teresa Aparicio-Reinos.
96. **Oclusión Endovascular de Arteria Carótida Interna Aberrante Como Causa de Tinnitus Pulsátil.**
Oliverio Vargas, Daniel Mantilla-García, Melquisedec Galvis Carlos Ferreira-Prada, Ligia Mateus, Diego Muñoz-Suárez.
100. **Presentación de Mieloma Múltiple en Sistema Nervioso Central.**
Venus Rodríguez-Matías, Washington Ladines-Jaime, José Rodríguez-Matías
103. **Dolor en Síndrome de Guillain Barré: Una Manifestación Subestimada.**
Juan Salazar, Roberto Añez, Cristóbal Espinoza, Alicia Morocho.
108. **Fibrodiasplasia Osificante Progresiva: Reporte De Casos.**
Robert Salinas Suikouski, Jack Saltos Arauz, Melissa Espinosa Flores, Lenin Solano Patiño, Nuria Olazaval Miranda

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. **Publishing From Latin America. Is There A Greater Degree Of Difficulty? The Atahualpa Project Experience.**
Oscar H. Del Brutto
- Letter to the Editor
9. **Globesity And Cerebrovascular Disease: A Globalization Pandemic.**
Mónica Patricia Herrera-Martínez, Jennifer Barrios-Herrera, Luis Rafael Moscote-Salazar
- Original Articles
11. **Symptomatology Heterogeneity. Profiles Of Patients Diagnosed With Alzheimer's Type Dementia In Antioquia (Colombia).**
Martha Alvarez-Duque, Rocío Leal-Campanario, Francisco Lopera-Restrepo, Lucia Madrigal-Zapata, Carlos Villegas-Lanau
20. **Cavernous carotid fistula. Utility of Doppler ultrasound in diagnosis.**
Leda Fernández Cué, Claudio E. Scherle Matamoros, Damys Rivero Rodriguez, Jesús Pérez Nellar
25. **Status Epilepticus. Prognostic Variables For An Unfavorable Outcome In A Tertiary Center Of Care.**
Dannys Rivero Rodríguez, Claudio Scherle Matamoros, Daniella Di Capua Sacoto, Manuel Jibaja Vega, María José Santacruz Villalba, Elena de los Ángeles Mullo Almache, Diana Núñez Ordóñez, Verónica Nuñez Cabezas, Karol Galarza Galarza.
31. **Neuronavigation In Pre Surgical Planning And Surgery Of Refractory Epilepsy.**
C Valencia-Calderón, JR Villacis-Sandoval, A Calderón-Valdiviezo, C Vásquez-Hahn, D Diaz Garrido, R Bernal-Carrillo, J Castro-Viteri, A Torres-Merino.
- Review Articles
39. **Clinical Manifestations Of Guillain-Barre Syndrome And Its Relation To Chikungunya And Zika.**
Julie Benavides-Melo, Gerson Rodríguez-Angulo, Carol Rosero Galindo, Franco Montenegro-Coral, Nubia Lucero Coral, Viviana Martínez-Villota, Silvio Chaves-Huertas.
45. **Anticoagulation In Patients With Traumatic Brain Injury: Narrative Review.**
Mario Contreras-Arrieta, María Morales-Núñez, Héctor Bedoya-Orozco, Loraine Quintana-Pájaro, María Fernanda Fontalvo-Mendoza, Luis Rafael Moscote-Salazar
55. **Neuropsychological Battery Uniform Data Set (Uds) For The Evaluation Of Alzheimer's Disease And Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review.**
María-Fernanda Porto, María-Julietta Russo, Ricardo Allegri
63. **Moral Thought After Acquired Cerebral Damage.**
Carlos Ramos-Galarza.
70. **Reversible Posterior Encephalopathy In The Context Of Eclampsia. Case Report And Review Of Literature.**
Luis Unigarro, Liliana Torres, Marcelo Castelo, Freddy Sánchez, Daniel Feliz, Alejandro Mora, Carlos Rivera, Guido Mascialino, Esteban Ortiz-Prado, Jorge E. Vascones.
- Special Article
79. **Requirements For Civil Liability To Proceed Due To Medical Malpractice.**
Oscar del Brutto
- Case Reports
83. **Guillain Barre Syndrome: Report Of a Case Caused By Enterovirus.**
Pedro Díaz-Camacho, Víctor Lescano-Lescano, Sandra Valencia-Chugnas
87. **Familial Tourette Syndrome: Case Report And Review Of Literature.**
Mary García - Acero, Eugenia Espinosa.
92. **Neuropsychiatric Manifestations Of Whipple Disease In An Adolescent: Case Report.**
María Clara Herraéz-Martin de Valmaseda, Manuel Ajoy-Chao, María Teresa Aparicio-Reinoso.
96. **Endovascular Occlusion Of Aberrant Internal Carotid Artery Causing Tinnitus.**
Oliverio Vargas, Daniel Mantilla-García, Melquisedec Galvis Carlos Ferreira-Prada, Ligia Mateus, Diego Muñoz-Suárez.
100. **Multiple Myeloma Presentation In Central Nervous System.**
Venus Rodríguez-Matías, Washington Ladines-Jaime, José Rodríguez-Matías
103. **Pain In Guillain Barré Syndrome: An Underestimated Manifestation.**
Juan Salazar, Roberto Añez, Cristóbal Espinoza, Alicia Morocho.
108. **Progressive Ossifying Fibrodysplasia: Case Reports.**
Robert Salinas Suikouski, Jack Saltos Arauz, Melissa Espinosa Flores, Lenin Solano Patiño, Nuria Olazaval Miranda

Revista Ecuatoriana de Neurología (REN) (ISS 1019-8113) is the official journal of the Ecuadorian Society of Neurology, the Ecuadorian League Against Epilepsy, and the Iberoamerican Society of Cerebrovascular Disease. REN is part of the Federation of Neurological Journals in Spanish, and has an agreement of cooperation with other journals forming part of this federation. REN is published every four months, and is listed in SCOPUS database, Citation Index Expanded, Neuroscience Citation Index (ISI), Excerpta Medica database EMBASE (Elsevier Science B.V.), Scielo and the bibliographic index PERIODICA from the Scientific and Humanistic Information Center of the Universidad Nacional Autónoma de México. Please address correspondence to: Revista Ecuatoriana de Neurología, P.O.BOX 09-04-462 Policentro, Código Postal 090510, Guayaquil, Ecuador. E-mail: revecuatneurol@gmail.com.

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

NORMAS PARA 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.

Publicar Desde América Latina. ¿Hay un Grado de Dificultad Mayor? Experiencia del Proyecto Atahualpa.

Publishing From Latin America. Is There A Greater Degree Of Difficulty? The Atahualpa Project Experience.

Oscar H. Del Brutto, MD

Hace más de 20 años, tuve la oportunidad de escribir un editorial para esta misma revista, titulado “Ciencia perdida en el tercer mundo” (*Rev Ecuat Neurol* 1995;4:41). En dicho editorial, se describía la realidad de muchos de los investigadores latinoamericanos y sus obstáculos para publicar en revistas internacionales indexadas. Esto traía como consecuencia, la publicación de sus investigaciones en revistas locales o no indexadas, lo cual, a su vez, las condenaba al anonimato. Las razones esgrimidas (por los investigadores) para explicar el rechazo de sus publicaciones eran múltiples, incluyendo el hecho que los editores de revistas norteamericanas y europeas no consideraban importante lo que los investigadores de América Latina – y en general, de los países del denominado Tercer Mundo – podían aportar. De igual manera, en esa época hubo un par de declaraciones muy fuertes por parte de editores de revistas médicas de reconocido prestigio a nivel mundial. En una entrevista, el editor de la revista *Science* (Floyd E. Bloom) dijo que “*los investigadores que cometen errores de lenguaje y escritura al redactar sus manuscritos, deben cometer los mismos errores de inatención al realizar sus experimentos e investigaciones,*” y el editor del *New England Journal of Medicine* (Jerome P. Kassirer) mencionó que “*los países pobres tienen que preocuparse de recibir consejos sobre nutrición y vacunación infantil y no de recibir consejos editoriales; en estos países no hay ciencia.*”

En estas últimas décadas la situación ha cambiado en algo (para bien). Las razones son múltiples y no solo incluyen factores locales, sino también los efectos de la globalización, la cual ha condicionado que enfermedades previamente restringidas geográficamente – de poco

interés a nivel mundial – se expandan hacia países industrializados, volviéndose “tópicos de interés”, y además, la presencia del fenómeno denominado transición epidemiológica, que ha condicionado un aumento en la expectativa de vida y un cambio en los hábitos de vida de los habitantes de países en vías de desarrollo, volviéndolos más parecidos a los ciudadanos norteamericanos y europeos; todo esto en un marco de migración masiva que ha hecho que cada vez más, los médicos de naciones industrializadas se enfrenten con patologías en inmigrantes provenientes de países pobres. A nivel local, indudablemente existe mayor interés por parte de diversas instituciones gubernamentales y académicas en difundir la ciencia regional mediante publicaciones en revistas internacionales. Esto se ha visto reflejado en un aumento de tecnología sofisticada que permite realizar investigaciones de mejor nivel y de expertos en metodología de la investigación.

De todas maneras y, a pesar de lo mencionado, sigue existiendo un techo de vidrio para la mayoría de investigadores de América Latina. Artículos recientes continúan mencionando que dichos investigadores se quejan de discriminación al momento de someter un artículo para posible publicación en una revista de alto impacto. Más grave aún es el hecho que dichos artículos, a pesar de estar publicadas en revistas de impacto, son menos citados (ignorados) por investigadores de naciones industrializadas. Un claro ejemplo de esto es que los artículos publicados por investigadores brasileños son citados 60% menos de veces que los artículos de investigadores norteamericanos publicados en la misma revista.

Como corolario final, quisiera referirme a nuestra experiencia con el “Proyecto Atahualpa,” un estudio poblacional, prospectivo, diseñado para identificar la carga de diversas enfermedades neurológicas y cardiovasculares en la región. Vale mencionar que es un estudio único en su tipo, ya que no existe otro similar en América Latina. La producción del Proyecto Atahualpa hasta el momento incluye 91 publicaciones en revistas indexadas en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=atahualpa+and+del+brutto>) y una veintena más de artículos publicados en revistas indexadas en la base Scopus, incluyendo la Rev Ecuat Neurol. De las publicaciones indexadas en PubMed, 40 (44%) se encuentran en revistas de alto impacto (cuartiles 1 y 2 del JCR). Si bien, esta producción puede considerarse buena, nos hemos enfrentado a una serie de problemas con editores y revisores, que quisiera describir para que se pueda entender mejor el problema de publicar desde América Latina.

Uno de los inconvenientes a los que nos hemos enfrentado durante estos años es la inclemencia de los revisores y de los miembros del comité editorial de ciertas revistas de alto o mediano impacto. Quiero usar el término inclemencia, para no utilizar otro más peyorativo. Pero, sinceramente considero que existe un sesgo adverso por parte de los revisores al momento de revisar artículos que provienen de países en desarrollo. Uno de los problemas más importantes es la desconfianza, la cual no discuto si pudo haber sido bien o mal ganada a lo largo de los años, pero es una realidad que debemos afrontar y que solamente se podrá revertir luego de años de trabajo honesto.

Para mencionar ejemplos específicos que expliquen esta situación, en un artículo que sometimos acerca de la relación entre rigidez arterial y aterosclerosis intracraneal, uno de los revisores cuestionó la veracidad de la información proporcionada al sugerir que era “imposible” realizar dichos estudios en un pueblo rural ecuatoriano (sic); solamente luego de enviar fotografías probatorias, el editor se convenció y el artículo pudo ser publicado. Otros revisores han cuestionado la veracidad de los datos aduciendo que Atahualpa no se encuentra en la costa ecuatoriana, sino a más de 2.000 metros sobre el nivel del mar.

Probablemente, la búsqueda en Google que hizo este revisor (de otro país) le mostró datos sobre la parroquia Atahualpa que queda en la provincia de Pichincha (<http://www.quitocultura.info/venue/parroquia-atahualpa/>), lo cual invalidó todo el trabajo que habíamos sometido. Es inentendible como un foráneo pueda cuestionar hasta la localización de un poblado del país de origen de los investigadores y, con base en esa información, un artículo sea rechazado.

Hemos tenido, además, artículos que han sido rechazados en menos de una hora de haber sido sometidos. ¡Una hora! Es imposible que un ser humano haya leído y entendido dicho trabajo en tan poco tiempo. Probablemente su rechazo automático se debió al país de donde vino la sumisión, pero esto es muy difícil de demostrar y obviamente, será negado si el editor es cuestionado al respecto.

Pero el problema más grande que hemos experimentado es la respuesta típica, de que “*su artículo es interesante, pero no tenemos espacio. Sin embargo, la editorial le ofrece opciones de publicación en nuestras revistas de acceso libre y nosotros haremos el trámite de traspasar el artículo si usted lo desea*”. Eso, en otras palabras, significa “pague si quiere que publiquemos su artículo”. Independientemente de si el investigador cuenta con fondos destinados para pagar una revista de acceso libre o no, estas revistas suelen tener (con pocas excepciones) un factor de impacto inferior y, por lo tanto, son menos valoradas a nivel internacional. Esto ha sido casi una regla en el último año con ciertas editoriales. Sin excepción, estos artículos han sido publicados en revistas de otras editoriales, con factor de impacto igual o mayor que el de las revistas que rechazaron inicialmente la sumisión por las razones antedichas, lo cual demuestra el interés comercial de ciertas editoriales.

Luego de esta experiencia, me atrevo a afirmar que solamente la perseverancia y el actuar correctamente, siguiendo normas internacionales de ética y de metodología, pueden soslayar estas barreras y este techo invisible al que, lamentablemente, estamos sometidos. Es posible publicar trabajos de alta calidad y en revistas de alto impacto desde América Latina. Esperemos que las barreras mencionadas vayan desapareciendo con el tiempo.

Globesidad y Enfermedad Cerebrovascular: Una Pandemia Originada en la Globalización.

Globesity And Cerebrovascular Disease: A Globalization Pandemic.

Mónica Patricia Herrera-Martínez,^{1,3} Jennifer Barrios-Herrera,⁴ Luis Rafael Moscote-Salazar^{2,3}

La obesidad es considerada un problema de salud pública debido a la globalización de sus factores de riesgos e incremento exponencial de sus consecuencias.¹ La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cerebrovascular (o también llamada ataque cerebrovascular). El aumento de alimentos procesados disponibles y ricos en carbohidratos ha contribuido a que la obesidad sea considerada actualmente una pandemia.

Con el advenimiento y occidentalización de la alimentación, el progreso industrial, consumo de alcohol, tabaquismo y los estilos de vida sedentarios,² las cifras de obesidad se han duplicado desde 1980 y han despertado gran preocupación en torno al futuro de la salud de las personas. En 1995 se estimaba que había 200 millones de adultos obesos en el mundo y 18 millones de niños con sobrepeso. Luego, en la primera década del siglo XXI el número de adultos obesos a nivel global aumentó a 300 millones³. Las estadísticas, según la OMS (Organización mundial de la Salud), reportan que actualmente el 13% de los adultos son obesos, 4 de 10 presentan sobrepeso y el 6.3% de los niños tienen sobrepeso u obesidad,⁴ siendo actualmente mayor la incidencia en los países con bajos y medianos ingresos en comparación a las estadísticas de 1980¹.

De esta manera se estableció el término inglés “globe-sity”⁵ para describir este problema y motivar nuevas investigaciones enfocadas a futuras intervenciones que combatan las carencias en el tamizaje de pacientes con factores de riesgo, garanticen el acceso al equipo médico básico, a la rehabilitación y a programas de seguimiento¹ con el fin de aminorar las cifras y consecuencias médicas de este fenómeno tales como el ataque cerebrovascular, hipertensión, diabetes tipo 2, síndrome de apnea del sueño, depresión, osteoartritis, disminución de la calidad de vida, entre otras.⁴

Hasta el momento se han desarrollado múltiples trabajos encaminados a la búsqueda del método más efectivo para el tamizaje de los pacientes en riesgo, como el índice de masa corporal, índice de BROCA, perímetro abdominal, proporción cintura-cadera, concluyéndose como más útil el perímetro abdominal y proporción cintura-cadera, ya que la grasa abdominal (visceral) tiene gran actividad endocrina y libera factores pro-inflamatorios que contribuyen a patologías cardiovasculares.⁷

El ataque cerebrovascular, por su parte, es una de las primeras causas de muerte y discapacidad por años perdidos a nivel mundial⁸⁻¹⁰: En 2010 se estimaban 16.9 millones de casos a nivel mundial (teniendo en cuenta que menos de un tercio de todos los países reportan cifras de mortalidad)⁹, de estos el 69% se presentaron en países con bajos y medianos ingresos, generando aún mayor impacto económico⁸ y notándose una variación geográfica significativa debido servicios de salud de mayor calidad y estrategias de prevención y cuidado en países con altos ingresos^{8,9}. La edad promedio de presentación ha ido aumentando sin discriminación de ingresos hasta 65 años, esto no quiere decir que sea una enfermedad exclusiva de adultos mayores, ya que se han presentado casos en incluso más de 83.000 niños y jóvenes menores de 20 años.⁸

La patogénesis del ataque cerebrovascular es heterogénea donde intervienen factores ambientales, individuales y moleculares.¹¹

Existen múltiples factores de riesgo que condicionan la aparición de la enfermedad: sociales como el tabaquismo, consumo de alcohol, sedentarismo; individuales como hipertensión (más del 54% de los ataques son en contexto de hipertensión), radio cintura-cadera elevado, diabetes; psicosociales, como la depresión.⁹

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

²Neurocirujano-Cuidado crítico.

³Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina-Universidad de Cartagena, Cartagena Colombia.

⁴Neuróloga Clínica, Universidad del Sinú, Cartagena de Indias, Colombia

Correspondencia

Dr. Luis Rafael Moscote-Salazar

E-mail: mineurocirujano@aol.com

En 2014, Danaei estudió los factores metabólicos que intervienen en la fisiopatología correlacionando la obesidad y la enfermedad cerebrovascular, sus estudios sugieren control de:

1. Presión arterial, siendo el mediador más importante por los efectos del índice de masa corporal elevado en el ataque.¹⁰

2. Glucosa: Pues la obesidad y la diabetes son factores de riesgo mayores para morbilidad cardiovascular.¹¹

3. El tejido adiposo: Activo endocrinológicamente, induce a la liberación de citocinas proinflamatorias, disfunción endotelial, aumento de la presión, mayor actividad simpática e hiperinsulinemia.¹⁰

Así mismo resaltaron la necesidad de continuar el enfoque de asociación entre obesidad y enfermedad cerebrovascular por otros mecanismos tales como incremento de factores trombóticos, la permanencia de la actividad simpática aumentada.¹⁰ Con el advenimiento de nuevas investigaciones se puede generar mayor enfoque en la prevención primaria de las enfermedades que cursan como factor de riesgo para el ataque cerebrovascular, tal como el sobrepeso y la obesidad.

Referencias

1. Norrving B, Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. *Neurology*. 2013;80(3 Suppl 2):S5-12.
2. Bifulco M, Caruso MG. From the Gastronomic Revolution to the New Globesity Epidemic. *J Am Diet Assoc*. 2007;107(12):2058-60.
3. BA S, I C, JC S, WPT J. Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity. *Public Health Nutr* [Internet]. 2004;7(1a):123-46. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1368980004000175
4. Khemka S, George S, Stetz L, Patel M. Globesity: Tackling the world's obesity pandemic. 2017;1-16. Available from: <http://mark-ray.com/samples/Globesity-Explore.pdf>
5. Alcalá-Bejarano Carrillo J, Yago Torregrosa MD, Mañas Almendros M, López Millán MB, Martínez Burgos MA, Martínez de Victoria Muñoz E. Macronutrientes, ingesta de alimentos y peso corporal; papel de la grasa. *Nutr Hosp*. 2014;31(1):46-54.
6. Avena NM, Gold JA, Kroll C, Gold MS. Further developments in the neurobiology of food and addiction: Update on the state of the science. *Nutrition* [Internet]. 2012;28(4):341-3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2011.11.002>
7. Zahn K, Linseisen J, Heier M, Peters A, Thorand B, Nairz F, et al. Body fat distribution and risk of incident ischemic stroke in men and women aged 50 to 74 years from the general population. The KORA Augsburg cohort study. 2018;1-17.
8. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2014;383(9913):245-54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24449944%5Chttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4181600>
9. Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg* [Internet]. 2011;76(6 SUPPL.):S85-90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2011.07.023>
10. Danaei G. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: A pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet*. 2014;383(9921):970-83.
11. Bauza C, Martin R, Yeatts SD, Borg K, Magwood G, Selassie A, et al. Determining the Joint Effect of Obesity and Diabetes on All-Cause Mortality and Cardiovascular-Related Mortality following an Ischemic Stroke. 2018;2018.

Heterogeneidad Sintomatológica. Perfiles de Pacientes Diagnosticados con Demencia Tipo Alzheimer en Antioquia (Colombia)

Symptomatology Heterogeneity. Profiles Of Patients Diagnosed With Alzheimer's Type Dementia In Antioquia (Colombia).

Martha Elena Alvarez-Duque,¹ Rocío Leal-Campanario,² Francisco Lopera-Restrepo,
Lucía Madrigal-Zapata,³ Carlos Andrés Villegas-Lanau³

Resumen

Objetivo: Describir y contrastar la variabilidad sintomatológica de los casos con demencia tipo Alzheimer esporádico (DTA+E) con los datos obtenidos de los casos con demencia tipo Alzheimer familiar precoz causado por la mutación E280A del Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA). **Materiales y Método:** Este estudio fue de tipo exploratorio-descriptivo y correlacional, se tomaron 83 casos de donantes con DTA almacenados en el Neurobanco del GNA. Estos casos se dividen en dos grupos, i) un grupo definido genéticamente como portador de la mutación E280A en el gen de la Presenilina1; y ii) otro grupo no portador de la mutación diagnosticado con Demencia Tipo Alzheimer Esporádico (DTA+E); se contrastaron los marcadores y/o características neuropsiquiátricas, neuropsicológicas, neurológicas y neuropatológicas de ambos grupos. **Resultados:** El síntoma que mostró mayores diferencias entre ambos grupos fue la repetitiva (DTAF E280A fue de 1.2% y el grupo de DTA+E fue 18.4%). Otros síntomas como la depresión o el tiempo de aparición de pérdida progresiva de memoria no mostraron grandes diferencias entre grupos (DTAF E280A=55.9%; DTA+E =53.1%) y (DTAF E280A=55.9%; DTA+E =53.1%). Los trastornos del lenguaje que se observaron con mayor frecuencia entre los donantes fueron la pérdida del lenguaje, mutismo, anomia y afasia. El signo de mayor frecuencia en ambos grupos fue descontrol de esfínteres. La atrofia se registró con mayor intensidad en los lóbulos temporales de los cerebros de los donantes con DTA +E (83.3%). Los pesos del cerebro y del contenido de la fosa posterior, tienen una relación moderada, directamente proporcional y altamente significativa desde el punto de vista estadístico. **Conclusiones:** Existen diferencias neuropatológicas entre DTA+E y E280A que pueden estar asociadas a la fisiopatología de la forma hereditaria de E280A.

Palabras claves: Demencia, Alzheimer

Abstract

Objective: To describe and contrast the symptomatic variability of cases with sporadic or non-sporadic Alzheimer's dementia (DTA + E) with the data obtained from the cases with early familial Alzheimer's dementia caused by the E280A of the Neurobank of the Neurosciences Group of Antioquia (GNA). **Materials and Method:** This study was of exploratory - descriptive and correlational type, 83 donors' cases were taken with DTA stored in the Neurobank. These cases were divided in two groups, i) a group defined genetically like E280A; and ii) another not carrying group of the mutation (DTA+E); the scoreboards and / or characteristics neuropsychiatric, neuropsychological, neurological and neuropathological of both groups were confirmed. **Results:** The symptom that showed higher differences between both groups was iteration iteration (DTAF E280A with 1.2% and 18.4% for the DTA+E group). Other symptoms as depression or the time of appearance of progressive loss of memory did not show big differences among groups (DTAF E280A=55.9%; DTA+E =53.1%) and (DTAF E280A=55.9%; DTA+E =53.1%). The language disorders that were observed with major frequency among the donors were the loss of the language, mutism, anomia and aphasia. The sign with higher frequency in both groups was lost of sphincter control. The atrophy was with more intensity in the temporary lobes of the brains of the donors with DTA+E (83.3%). The weight of the brain and of the posterior fosse content, they have a moderate, directly proportional and highly significant relation from the statistical point of view. **Conclusions:** DTA +E has neuropathological differences with DTAF E280A that can be associated with the physiology hereditary from of DTAF E280A.

Keywords: Dementia, Alzheimer

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

¹Tecnológico de Antioquia-Institución Universitaria, Medellín (Colombia).

²Departamento de Fisiología, Anatomía y Biología Celular de la Facultad de Ciencias Experimentales de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla (España)

³Grupo de Neurociencias de Antioquia – Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia)

Correspondencia
Email: mealvaduque@gmail.com

Introducción

La Enfermedad de Alzheimer (EA) o Demencia Tipo Alzheimer (DTA) constituye la demencia más frecuente en los adultos mayores, y es diagnosticada en 50 a 60% de los casos de demencias. La DTA es una enfermedad heterogénea, con manifestaciones variables y rasgos epidemiológicos, conductuales, neuropsicológicos, neuroanatómicos y neuropatológicos característicos, que aportan un diagnóstico diferencial con otras demencias.

El reconocimiento de los síntomas iniciales representa un enorme reto, ya que la introspección del paciente puede estar inicialmente alterada y los familiares o cuidadores pueden atribuir los síntomas a cambios propios del envejecimiento. Existe, por tanto, en la actualidad una creciente necesidad de encontrar marcadores de la EA que faciliten un diagnóstico sencillo y precoz. La DTA es semiológicamente heterogénea, con subgrupos que se caracterizan por un acopio de síntomas y signos; sin embargo, estos subgrupos no se diferencian por la edad de inicio, rapidez evolutiva o sexo, por tanto, no está claro que se trate de auténticos subtipos, cada una con una base biológica diferente. Sería importante buscar marcadores anatomopatológicos que identifiquen subtipos de EA bien definidos biológicamente y con una evolución diferente. E igualmente indagar sobre los mecanismos que subyacen a las formas esporádicas de la DTA.

Para obtener un diagnóstico definitivo de los afectados por DTA era necesario realizar autopsia, en cuyo caso el diagnóstico sería post mortem. El diagnóstico de certeza de una demencia se basa en el estudio histopatológico de una biopsia o autopsia, siendo correcto el diagnóstico clínico de la EA, entre un 80 % y un 90 % de los casos.¹ Sin embargo, existe la posibilidad con las investigaciones actuales² de encontrar en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o en imágenes cerebrales biomarcadores que permitan realizar un diagnóstico in vivo de EA.

En el Departamento de Antioquia, Colombia, se ha reportado el grupo familiar más grande del mundo con EA por la mutación E280A en el gen PS1, caracterizada por su inicio temprano y un cuadro de deterioro cognitivo muy agresivo; éste grupo familiar ha sido estudiado clínicamente a lo largo de los últimos 30 años^{3,4,5,6} con ayudas clínicas entre las cuales están la imagenológica, molecular, fisiológica, psicológica y neuropatológicamente a lo largo de los últimos 30 años^{3,4,5,6} permitiendo incluso determinar claramente las etapas de progresión antes de la aparición de la demencia.⁷

Al realizar el estudio macroscópico de los cerebros donados correspondientes a pacientes afectados por DTAF con la mutación E280A se halló una heterogeneidad en los cambios patológicos. Además, de los cerebros donados catalogados como Demencia Tipo Alzheimer (incluyendo de aparición esporádica -DTA+E) se ha

encontrado mayor correlación del peso del encéfalo con respecto al peso del contenido de la fosa posterior.

Por todo lo expuesto anteriormente, se propone analizar el cruce de hallazgos patológicos de las dos categorías preestablecidas, DTA+E y DTAF E280A, se espera que exista una variabilidad en la sintomatología de los casos de DTAF E280A, y una variabilidad aún más notoria entre las características conductuales, psiquiátricas, neuropsicológicas, neurológicas y neuropatológicas entre los pacientes diagnosticados con DTA+E.

Materiales y Método

Muestra de sujetos. Para este estudio solo se tomaron los casos de donantes que fueron diagnosticados con DTA, y se dividieron en dos grupos:

1. Un grupo definido genéticamente como E280A (DTA Familiar Precoz con la mutación E280A en el gen de Presenilina 1).

2. Y otro grupo como DTA+E (Enfermedad tipo Alzheimer Esporádico).

Se identificaron en total de 130 casos, y se tenía para cada caso, un total de 120 variables. De estos casos fueron descartados 37, por no tener información suficiente de las variables requeridas, se tomaron los 83 casos diagnosticados como DTAF E280A o DTA+E. Se analizaron como variables independientes las características sociodemográficas tales como sexo, estado civil, origen, nivel de estudio, edad de muerte, edad de inicio de la enfermedad, duración de la enfermedad, antecedentes familiares y antecedentes personales. Y como variables dependientes las siguientes: Marcadores conductuales, marcadores psiquiátricos, marcadores neurológicos, marcadores neuropsicológicos, marcadores del lenguaje y marcadores neuropatológicos.

Además, de acuerdo a documentos aprobados por el comité de ética médica de la Universidad de Antioquia, todos los pacientes o sus familias habían firmado previamente un consentimiento informado para las evaluaciones y la donación de tejido.

Registros neuropsicológicos. Esta serie de registros fueron obtenidos por evaluaciones hechas en vida a los pacientes por neuropsicólogos, quienes aplicaron la Batería Neuropsicológica del Consorcio para el Estudio y Registro de la Enfermedad de Alzheimer de Colombia (CERAD-col)⁸- Versión en español de la batería neuropsicológica del CERAD validada y adaptada por el Grupo de Neurociencias de Antioquia para el diagnóstico de la EA en población colombiana hispanoparlante mayor de 50 años, que incluye las pruebas siguientes: Minimental, fluidez verbal, denominación, memoria lista de palabras, praxias constructivas, figura de rey, fluidez verbal fonológica (FAS), Wisconsin, MIS, WAIS III, y escalas funcionales tales como: Escala de trastornos de memoria (QF45), evaluación del estado funcional (FAST), escala global de

deterioro (EDG), escala de Barthel de AVD y alimentación (Barthel), índice de Katz y la escala de Lawton y Brody; y unas pruebas complementarias que evalúan las Funciones Mentales Superiores que incluyen a su vez, pruebas para evaluar lenguaje (hipoespontaneidad, anomia, anartria, afasia, alexia, disfemia, agrafia, mutismo, ecolalia, perseveración, palilalia), parafasias (semánticas, fonológicas y neologismos), afecto (depresión, ansiedad, pánico, manía), comportamiento y conducta social (agresividad, irritabilidad, exhibicionismo, aislamiento, apatía desinhibición, vagabundeo) y delirios (delusiones, alucinaciones y paranoias); también se aplica los criterios del DSMIV-R (DTA), Inventario neuropsiquiátrico Cummings (Delirios, alucinaciones, agitación, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, trastornos del sueño y de la conducta alimenticia), CDR.

Registros neurológicos. Estos datos se tomaron de las evaluaciones médicas/neurológicas realizadas por los neurólogos, quienes aplican inicialmente un examen médico general y luego un examen neurológico que abarca pares craneales, trastorno visual auditivo, motor– sensitivo, tono muscular –marcha, reflejos (Osteotendinoso y patológicos), parkinsonismo y síndrome cerebeloso.

Registros neuropatológicos. Se recogieron las muestras de sistema nervioso que se procesaron siguiendo un lineamiento básico del Grupo de Neurociencias de Antioquia, los cuales combinan el protocolo del CERAD,⁹ que implica cortes alternativos para estudios morfológicos e histológico. Las muestras de tejido cerebral recolectadas postmortem se fijaron con formalina al 10% y luego fueron procesados en parafina. Las secciones parafinadas de los tejidos fueron tratadas con hematoxilina-eosina para su posterior estudio microscópico.

Análisis estadístico. Todos los análisis estadísticos se hicieron utilizando el programa SPSS (SPSS inc., ILL, EE. UU.). El análisis de datos se realizó atendiendo los dos tipos de estadística: la descriptiva y la inferencial. El nivel estadístico de significancia fue $P = 0,05$.

Para el *análisis descriptivo* se emplearon frecuencias y porcentajes para el caso de las variables categóricas y se presentan en tablas de frecuencia. Para las variables cuantitativas se emplea la media y desviación típica.

Para el *análisis inferencial* de los datos se utilizó la prueba de Chi cuadrado un nivel de significación del 5% ($\alpha=0.05$), con el fin de determinar si existe relación estadísticamente significativa entre las variables del estudio y los dos subgrupos conformados por los diagnósticos de enfermedades neurodegenerativas, a saber, DTAF E280A y DTA+E.

También se manejó el *análisis de correlación* de Pearson para medir el grado de asociación entre las variables obtenidas del estudio macroscópico del cerebro (variables neuropatológicas).

Por último, se empleó la *prueba t de Student* para la

comparación de medias de los resultados de las baterías según los dos grupos de tipo de demencia Alzheimer. Cada batería o test arrojaron unos resultados que dieron cuenta de la situación neurológica, neuropsicológica y/o conductual que se realizaron a algunos donantes que fueron evaluados antes de su fallecimiento. Se tienen los datos de las pruebas aplicadas a los donantes clasificados en dos grupos según el diagnóstico de EA (DTAF E280A y DTA+E). Dado que los resultados de estas pruebas son puntajes, se compararon los promedios y se sometieron a contraste la hipótesis nula de que los promedios de las diversas pruebas son iguales en los dos grupos de comparación.

Resultados

Variables Sociodemográficas

De los 83 casos analizados, el 41% correspondió a donantes clasificados como DTAF E280A, mientras que el 59% restante presentaba DTA+E. Igualmente, de los 83 casos analizados, el 72,3% de los casos correspondieron al género femenino. De otro lado, las mujeres donantes clasificadas como DTAF 280A fue un 73%, y el 70,6 % pertenecía a las donantes que se clasificaron como DTA+E.

Edad de Muerte

La edad en que murieron los donantes analizados, fue categorizada en tres conjuntos, de manera tal que quienes fallecieron antes de los 50 años se concentraron en un grupo, los que murieron con edades entre 51 y 70 años en un segundo grupo y el último conglomerado se formó con los fallecidos después de los 70 años. Las edades de muerte de los donantes oscilaron entre 42 y 92 años, con una edad promedio al morir de 67.46 ± 12.43 años. La mayor parte de los donantes murió entre los 51 y 80 años correspondiente al 80.6%, y un 18.1% de las muertes ocurrieron entre los 80 y 90 años de edad. Solo un 9.7% de las muertes de los donantes ocurrió antes de los cincuenta años de edad y en uno de los donantes se registró su muerte después de los 90 años. Como es de esperar por tratarse de personas afectadas con una mutación en el gen de PS1, se aprecia una tendencia de los donantes DTAF E280A a morir a menor edad, en tanto que los de diagnóstico DTA+E murieron a edades mayores con una alta asociación estadística entre la Edad de Muerte y el Diagnóstico ($\chi^2= 34.403$; g.l. = 2; $p = <0.001$).

Inicio de la Enfermedad

El promedio de la edad de inicio (EI) de la enfermedad neurodegenerativa fue 57.2 ± 12.56 años, con edades entre 33 y 84 años de edad. Se observó que en el 32.3% de los donantes su enfermedad inició antes de los 51 años y solo uno de cada diez donantes registró una EI por debajo de los 41 años; el 83.1% de los casos la edad de inicio fue antes de los 71 años de edad. Solo un caso, el 1.5%, la EI se encontró después de 81 años de edad.

Duración de la Enfermedad

El tiempo de duración de la enfermedad se clasificó en menos de seis años, entre seis y diez años y más de diez años con la finalidad de determinar la relación entre esta variable y el grupo de diagnóstico. Y se pudo apreciar que en más de la mitad de los donantes (54.4%) la EA duró entre seis y diez años; el 33.8% correspondió a donantes cuya enfermedad duró más de diez años y apenas un 12.8% eran donantes que su enfermedad no superó los seis años de duración. La duración de la enfermedad en los subgrupos de diagnóstico son relativamente homogénea, no apreciándose ninguna tendencia, ya que en el grupo DTAF E280A su enfermedad duró entre seis y diez años (65.5%) y en el grupo de DTA+E esta proporción fue del 46.2%. En vista de estos resultados podemos concluir que no hay relación estadísticamente significativa entre la Duración de la Enfermedad y el Diagnóstico.

Marcadores Conductuales

Dentro de los análisis descriptivos del perfil conductual, comportamental, psiquiátrico y neuropsicológico del subgrupo de pacientes diagnosticados con DTAF E280A, se les realizó una exploración premortem, se obtuvo que los trastornos conductuales de los donantes tuvieron baja prevalencia, siendo el de mayor porcentaje los trastornos del sueño (55.4%), mientras que las convulsiones alcanzó el 37.3% de los casos, las mioclonias el 32.5%. Los trastornos alimenticios se presentaron en el 18.1%.

El porcentaje de donantes que referían antecedentes personales de trastornos del sueño fue del 55.4%. Tanto en grupo de diagnóstico DTAF E280A como DTA+E, más de la mitad de los donantes presentaba este trastorno, en proporciones ligeramente mayor en el grupo DTAF E280A y los resultados indicaron que este trastorno no se observa con mayor intensidad en algún grupo en particular, por tanto, las diferencias observadas en las frecuencias muestrales son producto del azar y no de la relación entre los trastornos del sueño y el subgrupo de diagnóstico. ($\chi^2 = 0.938$; g.l. = 1; $p = 0.375$).

Marcadores Neuropsicológicos

En la revisión de los marcadores neuropsicológicos, los familiares informaron que el trastorno de memoria más frecuentemente observado fue la pérdida progresiva de la misma (54.2%). La repetidera y el olvido de los objetos se presentó en el 27.7% y 25.3% de los donantes respectivamente. También señalaron otros trastornos de la memoria, pero en menores proporciones, entre los que mencionan el no reconocimiento de los familiares (16.9%) y la confusión (15.7%) c/u. Además en su mayoría registraba amnesia anterógrada 76.2% y el 23.8% presentaba amnesia global. En el análisis inferencial de los mismos, se observó que la repetidera es el único síntoma donde se registraron diferencias significativas en los dos grupos de estudio.

En este sentido, fue mayor el porcentaje de donantes que manifestaron repetidera cuyo diagnóstico era DTAF E280A (41.2%) que en el grupo de DTA+E, en el que se obtuvo una presencia de este síntoma en 18.4%; es decir, es 2.23 veces mayor la repetidera en los donantes con DTAF E280A que en los de DTA+E con una relación estadísticamente significativa entre la repetidera y el diagnóstico ($\chi^2 = 5.213$; g.l. = 1; $p = 0.027$).

De los marcadores neuropsicológicos analizados, solamente resultaron significativas los marcadores Desorientación Espacial ($p = 0.038$), Apraxia ($p = 0.021$) y Problemas de Atención ($p = 0.006$). Los resultados mostraron que el 61.4% de todos los donantes presentaron este síntoma de desorientación espacial, entre los clasificados como DTA+E la proporción de donantes con desorientación espacial (71.4%) fue casi el doble de la proporción de donantes del grupo de DTAF E280A con desorientación de este tipo. En los casos de apraxia entre los donantes abarcó el 34.9% de la muestra. Entre los donantes con diagnóstico DTAF E280A, la mitad presentaba Apraxia, mientras que en el grupo de diagnóstico DTA+E, este porcentaje fue del 24.5%. Entre los donantes del grupo DTAF E280A, el 26.5% reportó problemas de atención, mientras que en el grupo DTA+E este porcentaje apenas llegó al 4.1%. Los datos revelan una tendencia de los donantes DTAF E280A a tener problemas de atención, en tanto que los DTA+E en su mayoría (95.9%) no tienen este tipo de problemas, por lo que podemos decir que existe una relación entre los problemas de atención y el diagnóstico de estos pacientes ($\chi^2 = 8.752$; g.l. = 1; $p = 0.006$).

El resto de los marcadores neuropsicológicos no estuvieron asociados con el diagnóstico, se pudo apreciar que, excepto la desorientación temporal que tuvo una prevalencia del 34.9%, la presencia de estos marcadores estuvo por debajo del 20%. En este sentido, la agrafia (16.9%), los trastornos de la función ejecutiva (14.5%), la agnosia (13.3%) y la anartria (12%) mostraron prevalencias mayores del 10% pero inferiores al 20%. Por su parte, la acalculia (9.6%), la disartria (8.5%) y la alexia (8.4%) revelaron las prevalencias más bajas.

Se exploraron cuatro trastornos del lenguaje entre los donantes, donde la pérdida progresiva del lenguaje representó la mayor prevalencia de estos trastornos (40.2%), seguido por la anomia con 31.7% de prevalencia. El mutismo y la afasia representaron el 24.4% y 22.9% respectivamente. El cruce de los trastornos del lenguaje con los grupos de diagnóstico reveló que las diferencias observadas en las frecuencias muestrales no eran estadísticamente significativas, en otras palabras, los trastornos del lenguaje son los síntomas más notorios de las evaluaciones realizadas a ambos grupos con EA.

Baterías y/o Tests Neuropsicológicas

Se tenían los resultados de la aplicación de Clinical

Dementia Rating (CDR) o Escala Clínica de Demencia en 20 sujetos, de los cuales 11 pertenecían al grupo E280A y el resto presentaban DTA+E. El promedio de la Escala Clínica de Demencia del grupo E280A es ligeramente mayor (4.09 ± 1.136 puntos) que el del grupo DTA+E, cuyo promedio fue 3.11 ± 1.453 , siendo muy similar la dispersión de los puntajes de ambos grupos.

La comparación de medias mediante la prueba t, revela que la diferencia entre el promedio del CDR del grupo E280A y el grupo DTA+E es menor que un punto (Diferencia = 0.980) y que a un nivel de significación de 0.05 se acepta la hipótesis nula de igualdad de medias que indica que esta diferencia no es estadísticamente significativa. Dicho en otras palabras, los promedios del CDR del grupo E280A no son estadísticamente diferentes de los del grupo DTA+E y las pequeñas diferencias observadas en las medias muestrales son producto del azar y no de una influencia del grupo diagnóstico en el resultado del CDR ($t = 1.694$; $g.l. = 18$; $p = 0.107$).

Los resultados de la contrastación de hipótesis usando la prueba t de Student para muestras independientes señalaron que los donantes que fueron diagnosticados con DTAF E280A presentaban mayores puntajes en la escala BLESSED que los del grupo DTA+E, superando en promedio los primeros a los segundos en seis puntos. Es decir, el grupo diagnóstico sí mostró resultados estadísticamente significativos en el test BLESSED ($t = 2.607$; $g.l. = 13$; $p = 0.022$).

Último resultado de Blessed para esta escala se disponía de los resultados de la aplicación de esta escala en 11 sujetos, siete ubicados en el grupo DTAF E280A y cuatro al DTA+E. Al comparar los promedios Blessed de los dos grupos bajo estudio, se observa que el grupo DTAF E280A exhibió un promedio mayor (10.43 ± 4.721 puntos) al del grupo DTA+E, cuyo promedio fue casi la mitad 5.25 ± 3.862 , siendo menor la dispersión de este último grupo.

De acuerdo con el MMSE, ambos grupos de diagnóstico padecían deterioro cognitivo, el grupo diagnosticado con DTAF E280A exhibieron un promedio de $22.17 \pm$

13.176 puntos en tanto que el grupo DTA+E tuvo un promedio marcadamente menor (9.17 ± 8.963 puntos). Los resultados dejan ver una gran diferencia entre el promedio del MMSE del grupo DTAF E280A y el grupo DTA+E, la cual fue de 13 puntos, con lo cual se puede afirmar que los donantes diagnosticados con DTAF E280A obtuvieron mayores puntajes en el test MMSE que en promedio fueron 13 veces mayor que los del grupo DTA+E, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ya que los valores de probabilidad llevan al rechazo de la hipótesis planteada. Estos resultados llevan a concluir que las diferencias en los promedios se derivan del diagnóstico DTAF E280A o DTA+E. Es decir, el diagnóstico sí influye de manera estadísticamente significativa en los resultados del test Minimental ($t = 2.826$; $g.l. = 22$; $p = 0.010$).

Barthel AVD. El Neurobanco de la Universidad de Antioquia disponía de los datos del test Barthel AVD de 28 donantes. Los que estaban clasificados como E280A ($n = 12$) tuvo un promedio de 17.08 ± 19.593 puntos y el promedio del grupo DTA+E ($n = 16$) registró un promedio ligeramente menor, siendo de 10.63 ± 14.245 puntos. La comparación de medias mediante la prueba t, indica que las diferencia observadas en los promedios del test Barthel AVD de los grupos diagnóstico no son estadísticamente significativas, ya que los valores de probabilidad no permiten rechazar la hipótesis nula. Esto indica que el grupo de donantes E280A no es diferente en sus resultados en el test Barthel del grupo DTA+E. El diagnóstico no ejerce influencia estadísticamente significativa en el resultado del test Barthel ($t = 1.012$; $g.l. = 26$; $p = 0.321$). (Tabla 1).

Marcadores Neuropsiquiátricos

Entre los marcadores neuropsiquiátricos, solo se registraron diferencias significativas en cuanto a la desinhibición, en el resto de marcadores no hubo diferencias estadísticamente significativas. Se aprecia entonces una tendencia de los pacientes E280A a no ser desinhibidos y los resultados de la prueba de Chi Cuadrado indican que sí existe asociación estadísticamente significativa entre

Test	Grupo	Media	Desviación típica	n	Diferencia de medias	t	gl	p
CDR	E280A DTA+E	4,09	1,136	11	0,980	1,694	18	0,107
		3,11	1,453	9				
BLESSED	E280A DTA+E	15,50	3,064	10	6,000	2,607	13	0,022*
		9,50	6,021	5				
ULTIMO BLESSED	E280A DTA+E	10,43	4,721	7	5,179	1,855	9	0,097
		5,25	3,862	4				
FAST	E280A DTA+E	10,00	5,244	21	-3,680	-0,795	44	0,435
		13,68	20,633	25				
MMSE	E280A DTA+E	22,17	13,176	12	13,000	2,826	22	0,01**
		9,17	8,963	12				
BERTHEL AVD	E280A DTA+E	17,08	19,593	12	6,458	1,012	26	0,321
		10,63	14,245	16				

Tabla 1. Resumen de la prueba t de Student para muestras independientes para la comparación de medias de los tests CDR, BLESSED, FAST, MM SE y Barthel AVD, según el grupo de diagnóstico de los donantes con enfermedad de Alzheimer. Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia Medellín, Colombia.

estas variables. Por tanto, podemos concluir que la Desinhibición sí está asociada con el Diagnóstico ($\chi^2= 6.176$; g.l. = 1; $p = 0.023$). La proporción de donantes con diagnóstico DTAF E280A con desinhibición es 7.7 veces menor (2.9%) que la de donantes cuyo diagnóstico era DTA+E (22.4%).

Marcadores Neurológicos

En relación al análisis inferencial de los marcadores neurológicos encontrados, y solamente resultó mostrar asociación estadísticamente significativa el reflejo de Glabella ($p = 0.031$), y la Espasticidad ($p = 0.033$). El resto de los reflejos son independiente del diagnóstico ($p > 0.05$), es decir que se presentaron en proporciones similares en el subgrupo de DTAF E280A y en el de DTA+E. La prevalencia del reflejo de Glabella entre los donantes fue del 20.5%. Entre el grupo clasificado como E280A, la proporción de reflejo de Glabella presente fue de 32.4%, siendo esta cifra casi tres veces mayor a la registrada en el grupo de diagnóstico DTA+E (12.2%). Estas diferencias observadas en las frecuencias muestrales son producto de la existencia de relación entre el reflejo de Glabella y el diagnóstico ($\chi^2= 4.983$; g.l. = 1; $p = 0.031$).

El porcentaje de donantes que presentaba espasticidad en la muestra era del 15.7%. Entre los donantes del grupo E280A, el 26.5% correspondió a espasticidad, y entre los donantes del grupo DTA+E esta proporción apenas alcanzó el 8.2%, es decir, fue 3.23 veces mayor la espasticidad en los DTAF E280A que en los DTA+E. Estas diferencias en las proporciones de espasticidad de los dos grupos de diagnóstico fueron estadísticamente significativas ($\chi^2= 5.093$; g.l. = 1; $p = 0.033$), en otras palabras, la espasticidad y el diagnóstico no son independientes, sino que están relacionados desde el punto de vista estadístico.

Marcadores Neuropatológicos

Por último, entre los marcadores neuropatológicos se encontró dentro de la atrofia del cerebro que el 34.5% de los donantes con EA presentaban atrofia global, siendo este tipo de atrofia la más predominante. Los donantes con atrofia difusa representaron poco más de una cuarta parte del total (27.3%), en tanto que la atrofia frontotemporal abarcó el 14.5%. Y las menos comunes fueron atrofia bitemporal (3.6%) así como las atrofia occipital, parietal y temporal como casos únicos (1.8%).

Se contó solamente con los datos de 10 mesencéfalos. De estos, solo uno (10%) tenía aspecto normal. Entre las alteraciones encontradas de los mesencéfalos estudiados destacó la resencia de sustancia nigra bien pigmentada, con un 40%, luego el 30% de sustancia nigra con despigmentación leve o moderada.

En la exploración del cerebro de 22 de los donantes con EA se encontró que el 36.4% presentaba arterioes-

clerosis en vasos, bien sea leve, moderada o severa. Este mismo porcentaje reveló ateromatosis en diversos grados. Las placas ateromatosas en la basilar tuvo una frecuencia de 18.2%. Casos únicos de placas ateromatosas en la basilar y carótidas, así como de placas ateromatosas en carótidas internas (4.5%).

De los 21 cerebros analizados de los donantes con EA solo uno (4.8%) no presentaba dilatación ventricular. El resto mostró algún tipo de dilatación, siendo la más frecuente la dilatación leve a moderada con un 28.6%, seguido por la dilatación ventricular laterales con 23.8%. Otros tipos de dilatación observados fueron la dilatación del tercer ventrículo y laterales que abarcó un 14.3%, la simétrica y la dilatación ventricular / hidrocefalia del tercer ventrículo (9.5% c/u) y por último la dilatación del segundo ventrículo y la del tercer ventrículo (4.8% c/u).

Los datos de hipocampo de 8 donantes se distribuyeron del siguiente modo: presencia de atrofia en más de la mitad de los cerebros (62.5%), atrofia en ambos hipocampos en un 25% y solo un caso de gliosis (12.5%).

El último hallazgo que se registró fue la atrofia observada en los temporales de los cerebros de los donantes con DTA (83.3%). También hubo un 28.6% de atrofia en occipitales y apenas un caso (14.3%) con edema.

El peso del cerebro de los donantes, fluctuó entre 490 y 1260 gramos, con un peso promedio de 962.73 ± 153.91 gramos. Más de la mitad de los cerebros (64.3%) pesaba entre 900 y 1199 gramos, por lo que fueron clasificados como cerebro de bajo peso. El 28.6% pesaba menos de 900 gramos, es decir estaban atrofiados. El 7.1% restante presentaba un peso promedio. (Tabla 2).

El peso promedio de la fosa posterior fue 149.13 ± 30.46 gramos, con peso mínimo y máximo de 100 y 250 gramos respectivamente. Casi la mitad de los cerebros (46.3%) pesaba entre 150 y 199 gramos, por lo que fueron clasificados como cerebro de peso promedio. El 34.1% pesaba entre 120 y menos de 150 gramos, es decir corres-

Peso del cerebro	Nº	%
Atrofiado 100 - 899 g	16	28.6
Bajo peso 900 - 1199 g	36	64.3
Promedio 1200 - 1400 g	4	7.1
Total	56	100.0

Tabla 2. Clasificación de los donantes con enfermedad de Alzheimer, según peso del cerebro. Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia.

Peso fosa posterior	Nº	%
Atrofiado 70 - 119 g	5	12.2
Bajo peso 120 - 149 g	14	34.1
Peso Promedio 150 - 199 g	19	46.3
Peso mayor ≥ 200 g	3	7.3
Total	41	100

Tabla 3. Clasificación de los donantes con enfermedad de Alzheimer, según peso fosa posterior. Neurobanco del Grupo de Neurociencias de Antioquia, Medellín, Colombia.

ponden a bajo peso de la fosa posterior. El 12.2% estaban atrofiados, ya que la fosa posterior pesaba menos de 120 gramos. El 7.3% restante presentaba un peso superior a los 200 gramos. (Tabla 3).

Los hallazgos neuropatológicos, mostraron que, para 56 observaciones del peso del cerebro el peso promedio es 962.53 ± 153.91 gramos. En cuanto al peso promedio de la fosa posterior se registró un valor de 149.13 ± 30.46 gramos ($n = 41$). Entre los donantes cuya enfermedad duró entre 1 y 5 años fue mayor la proporción (83.3%) del grupo con peso de la fosa posterior superior a 200 gramos.

Discusión

Las edades de muerte de los donantes oscilaron entre 42 y 92 años, con una edad promedio al morir de 67.46 ± 12.43 años (media \pm desviación típica). Todos los que murieron antes de los 50 años pertenecían al grupo DTAF E280A, ninguno de los diagnosticados como DTA+E murió antes de los 50 años. Entre los que fallecieron a edades más tardías, es decir con más de 70 años, apenas uno (3.3%) presentaba la mutación E280A-PS1. De igual modo, los mayores porcentajes de muertos después de 70 años correspondieron a DTA+E (69%). Se aprecia una tendencia de los donantes DTAF E280A a morir a menor edad, en tanto que los subgrupos de diagnóstico DTA+E murieron a edades mayores. En otros estudios similares, la edad media de muerte es de 54,8 años (rango 38 a 65), sin diferencias significativas entre hombres y mujeres.³

Esta muerte temprana en los donantes del grupo E280A va en la línea de lo ya descrito en literatura y parece deberse a la propia acción de la mutación. La Presenilina 1 es un componente esencial del complejo g-secretasa, responsable de la producción del péptido b-amiloide, considerado clave en la fisiopatogenia de la enfermedad. Esta mutación consiste en la sustitución de ácido glutámico por alanina en el codón 280 del gen de la PS1 en el cromosoma 14.³ Esta sustitución determina un aumento de los depósitos de b-amiloide en la corteza cerebral pero con predominio del b-amiloide de 42 amino-ácido.^{10,11}

Los trastornos del lenguaje son los síntomas más notorios de las evaluaciones realizadas a ambos grupos con EA. La pérdida progresiva del lenguaje representó la mayor prevalencia de estos trastornos (40.2%). Otro de los trastornos de mayor prevalencia en la investigación ha sido la anomia con 31.7% de prevalencia, coincidiendo con el un estudio realizado por Cummings JL,¹² donde también identificaron la anomia como un marcador cognitivo precoz de la EA; aparece en los estadios iniciales de la enfermedad, con conservación de los componentes fonológicos, práxicos y gramaticales del lenguaje. En un estudio similar en nuestro país realizado por Tirado V. et al.¹³ encontraron que los errores semánticos cualitativos en la prueba de denominación pueden constituir un signo preclínico en los portadores de mutación de la presenilina

1 para EA. El mutismo y la afasia representaron el 24.4% y 22.9% respectivamente.

De entre los trastornos de la memoria analizados, la reiteración es el único síntoma donde se registraron diferencias significativas en los dos grupos de estudio. En este sentido, se observó que es mayor el porcentaje de donantes que manifestaron reiteración cuyo diagnóstico era E280A (41.2%) que en el grupo de DTA+E, en el que se obtuvo una presencia de este síntoma en 18.4%. De esta manera, la reiteración como queja de memoria en portadores de la mutación E280A coincide con otros estudios realizados y además, podrían representar la etapa inicial de la enfermedad.¹⁴

Del total de cruces de variables que conformaban el grupo de trastornos neuropsicológicos, solamente resultaron significativas las variables desorientación espacial ($p = 0.038$), apraxia ($p = 0.021$) y problemas de atención ($p = 0.006$). En una investigación dirigida por Menno Witter y su equipo mostraron que existen conexiones directas entre la corteza entorrinal y la región CA1 del hipocampo¹⁵ para convertirse en un centro de la información espacial. En relación a las apraxias coincidimos con las más frecuentes en EA como son la apraxia del vestir (el paciente no logra vestirse por sí solo), la apraxia ideomotora y la apraxia constructiva. En estudios similares concluyeron que también los problemas atencionales podrían ser los síntomas más tempranos de la EA, cuando no hay sintomatología clínica objetiva.¹⁶

Hallazgos neuropatológicos. Los cambios macroscópicos referidos en este estudio tales como la pérdida de neuronas, atrofia cerebral progresiva con profundización de surcos y cisuras, adelgazamiento de las circunvoluciones y de los hipocampos y dilatación del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales, disminución del peso encefálico rectifican lo hallado en un estudio previo realizado por Duque-Castaño y colaboradores¹⁷ de individuos en los que se había demostrado su condición de portadores de la mutación E280A de la PS1 en el cromosoma.¹⁴

Con respecto a la correlación existente entre peso del cerebro y duración de la enfermedad no encontramos correlación alguna coincidiendo con algunos estudios que indagaron sobre ello, Arantxa Guimerà¹⁸ afirma que existe una correlación negativa entre el peso del encéfalo y el tiempo de evolución de la enfermedad e igualmente fue un hallazgo neuropatológico en la investigación de Duque-Castaño.¹⁷ Recientemente hallamos un resultado similar al nuestro, donde tampoco se pudo demostrar alguna relación entre el peso del cerebro y la duración de la enfermedad.¹⁹ Por otro lado, la correlación existente referida en esta investigación entre peso encefálico y peso de la fosa posterior no se encontró en la literatura científica resultados similares que pudiéramos comparar hallazgos.

En los casos E280A se identificó una relación inversa entre peso encefálico, duración de la enfermedad, y edad

de muerte, lo que confirma lo descrito tradicionalmente para la EA, y es que los pacientes cuya edad al momento de la muerte es mayor han cursado con un cuadro demencial de mayor duración y éste se asocia con una pérdida de células nerviosas de gran magnitud. Es decir, lo que se observa en el cerebro de una persona que ha fallecido con EA es un cerebro que presenta una atrofia en la que las circunvoluciones quedan estrechadas y los surcos ensanchados, además de presentar un peso inferior y sufre la mayor pérdida neuronal en el córtex entorrinal, hipocampo, córtex parietal, temporal y frontal.²⁰

Para efectos del análisis de relación entre peso de la fosa posterior y duración de la enfermedad, se recodificó la variable peso de la fosa posterior, con el objetivo de dicotomizar en dos categorías de peso de la fosa posterior. En tal sentido, se agruparon en peso menor a 200 gramos (que incluía atrofiado y bajo peso) y mayor o igual a 200 gramos (promedio y mayor peso) (Figura 1.).

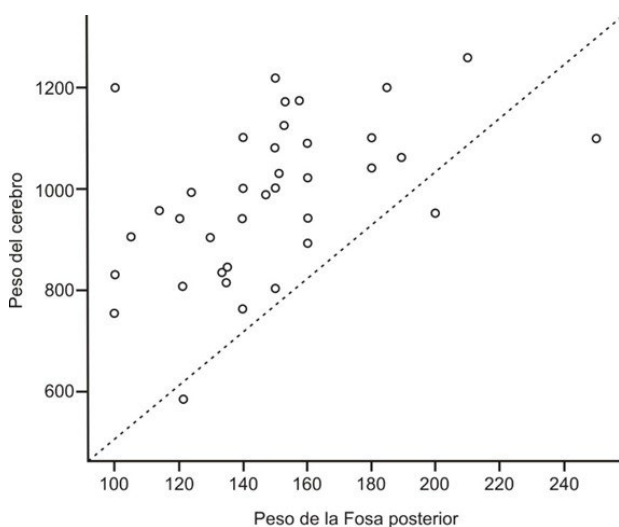


Figura 1. Relación entre peso de la fosa posterior y duración de la enfermedad.

Conclusiones

- Los pacientes diagnosticados E280A comienzan a sufrir la enfermedad antes de los 50 años y mueren antes de los 50 años, mientras la DTA+E aparece a edades mayores (≥ 65 años de edad).
- Tener un antecedente familiar de E280A, te hace susceptible a padecer DTA con mutación E280A, mientras que los antecedentes personales (tabaquismo, alcoholismo) no influyen en el diagnóstico de la enfermedad.
- Los donantes con E280A tienen tendencia a padecer convulsiones, mioclonías, en tanto que los DTA+E en su mayoría no lo padecen; pero sí suelen presentar trastornos alimenticios, en cambio los E280A no.

- La depresión es el mejor marcador conductual para establecer diagnóstico ya que los donantes diagnosticados con E280A tienden a padecer depresión mientras que los DTA+E no.
- La repetitiva, la apraxia y los problemas de atención se da con mayor frecuencia en los pacientes diagnosticados con E280A, mientras que los donantes del grupo DTA+E padecen en mayor proporción desorientación espacial.
- Los test que mejor discriminan el diagnóstico son test BLESSED y el Minimental.
- La desinhibición es el mejor marcador neuropsiquiátrico para establecer diagnóstico ya que los pacientes con E280A tienden a no ser desinhibidos.
- El reflejo de glabella y la espasticidad son los marcadores neurológicos que mejor clasifican la muestra, ambos aparecen en mayor proporción en los donantes diagnosticados E280A.
- Existen diferencias neuropatológicas entre DTA+E y E280A que pueden estar asociadas a la fisiopatología de la forma hereditaria de E280A.
- El peso del cerebro y de la fosa posterior tienen una correlación sistemática. Es decir, que a mayor peso del cerebro, mayor peso de la fosa posterior y viceversa. Sin embargo, no existe una correlación clara entre peso fosa posterior y duración de la enfermedad.
- La variabilidad puede deberse a la coexistencia e interacción de la patología propia de la DTA con otras patologías.
- La DTA puede manifestarse clínicamente por «variedades» neocorticales que siguen pautas alejadas a la clínica tradicional.
- La heterogeneidad de la DTA obstaculiza realizar el diagnóstico de la misma y revela la factible intrusión de factores etiopatogénicos de diversa complejidad no hereditarios como genéticos.

Referencias

1. Llibre R, J., & Guerra H, M. Actualización sobre la enfermedad de Alzheimer. Rev Cubana Med Gen Integr [online] 2002; 264-269.
2. García-Ribas, Guillermo et al. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. Rev Neurología 2014; 308-17.
3. Alzheimer's Disease Collaborative Group. The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. Nature Genetic; 1995.
4. Cornejo, W., Lopera, F., Uribe, C., & et al. Descripción de una familia con demencia presenil tipo Alzheimer. Acta Med Colombo; 1987.
5. Lopera F., et al. Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. JAMA 1997; 793-799.

6. Pastor, P., Roe, C. M., Villegas, A., Bedoya, G., Chakraborty, S., Garcia, G., et al. Apolipoprotein Epsilon4 modifies Alzheimer's disease onset in an E280A PS1 kindred. *Annals of Neurology* 2003; 163- 69.
7. Acosta-Baena N, S.-F. D.-G.-E. Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: a retrospective cohort study. *Lancet Neurol* 2011.
8. Aguirre-Acevedo, D., Gómez, R.D., Moreno, S., Henao-Arboleda, E., Motta, M., Muñoz, C. et al. Validez y fiabilidad de la batería neuropsicológica CERAD-Col. *Revista de Neurología* 2007; 45: 655-60.
9. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): The first twenty years. *Alzheimer's Dement*, 96-109.
10. Lendon C.L., E. A. Genetic association studies between dementia of the Alzheimer's type and three receptors for apolipoprotein E in a Caucasian population. *Neurosci Lett* 1997; 187-90.
11. Lemere C, L. F. The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased Ab42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nat Med* 1996; 1146-50.
12. Cummings JL, Benson F, Hill MA, Read S. (1982) Cummings J, B. F. (1992). Dementia: Definition, Prevalence, Classification, and approach to diagnosis. *Dementia a clinical approach*, 1982; 1-94.
13. Tirado V, Muñoz C, Aguirre C, Pineda DA, Lopera. Performance of carriers and noncarriers of the E280A mutation for familial Alzheimer's disease in a naming test. *REV NEUROL* 2004; 39:322-326.
14. Inés Moreno-González, et al. Smoking exacerbates amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature Communications* 2013. Obtenido de <http://dx.doi.o>
15. Fyhn M, M. S. Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science* 2004; 1258-1264.
16. Ardila A, Lopera F, Rosselli M, Moreno S, Madrigal L, et al. Neuropsychological profile of a large kindred with familial Alzheimer's disease caused by the E280A single presenilin-1 mutation. *Arch Clin Neuropsychol*; 2000.
17. A. Duque-Castaño, M.I. Roldán-Pérez, J.C. Arango-Viana, M. Arcos-Burgos, H. Cubillo, F. Lopera. Hallazgos neuropatológicos en la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (mutación E280A-PS1) *REV NEUROL* 1999; 29:1-6
18. Guimerà, A., Gironès, X., & Cruz-Sánchez, F. F. Actualización sobre la patología de la enfermedad de Alzheimer. *REV ESP PATOL* 2002; 21-48.
19. Armstrong R.A. Factors Determining Disease Duration in Alzheimer Disease: A Postmortem Study of 103 Cases Using the Kaplan-Meier Estimator and Cox Regression *BioMed Research International*; 2014.
20. West MJ, Coleman PD, Flood DG, Troncoso JC. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet* 1994; 344:769772. .

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Fístula Carótido Cavernosa. Utilidad del ultrasonido Doppler en el diagnóstico.

Cavernous carotid fistula. Utility of Doppler ultrasound in diagnosis.

Leda Fernández Cué¹, Claudio E. Scherle Matamoros², Dannys Rivero Rodriguez², Jesús Pérez Nellar¹

Resumen

Introducción. Las fístulas carótido cavernosas son malformaciones vasculares infrecuentes que generan un shunt arteriovenoso patológico que compromete el funcionamiento ocular. El diagnóstico definitivo se establece a través de una arteriografía cerebral. Sin embargo, su carácter invasivo limita su uso en el seguimiento. El objetivo de este trabajo es ilustrar el valor del estudio con ultrasonido doppler transcraneal para el diagnóstico y describir los parámetros de flujo que pudieran modificarse. **Pacientes.** Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes atendidos con diagnóstico de fístula carótido cavernosa en la unidad de ictus del Hospital CQ Hermanos Ameijeiras de La Habana, entre enero de 2005 y mayo de 2014. Se recogieron variables demográficas y de la enfermedad, así como los resultados de los estudios de imagen y ultrasonido. **Resultados.** Se describen las características clínicas e imagenológicas de tres enfermos en los que se confirmó el diagnóstico. En los dos pacientes con comunicaciones directas, se registró un aumento de la velocidad media de flujo en la vena oftálmica, arterializada, con disminución de la pulsatilidad; sumado a aumento en la velocidad de pico diastólico en la arteria carótida interna ipsilateral a la fístula. En el paciente con la fístula indirecta los cambios fueron menos marcados. **Conclusión.** El estudio con ultrasonido fue de utilidad en el diagnóstico de las fístulas carótido cavernosa. Mostró diferencias en parámetros de flujo que pueden servir para clasificar las fístulas.

Palabras clave: Fístula carótido cavernosa, Fístula arteriovenosa dural, Ictus, Doppler transcraneal, ultrasonido.

Abstract

Introduction. Carotid cavernous fistulas are infrequent vascular malformations that generate a pathological arteriovenous shunt, which compromises ocular function. The definitive diagnosis is established by cerebral arteriography. However, its invasive nature limits its use in follow-up. The aim of this work is to illustrate the value of the study with transcranial doppler ultrasound for the diagnosis of cavernous carotid fistulas and to describe the flow parameters that could be modified. **Patients.** A retrospective review of the clinical histories of the patients treated with a diagnosis of cavernous carotid fistula was carried out in the stroke unit of the Hermanos Ameijeiras Hospital in Havana, between January 2005 and May 2014. Demographic and disease variables were collected, as well as the results of imaging and ultrasound studies. **Results.** We describe the clinical and imaging characteristics of three patients in whom carotid cavernous fistula was confirmed. In the two patients with direct communications, an increase of the mean flow velocity in the ophthalmic vein, arterialized, with decrease in pulsatility were registered; in addition to an increase in the diastolic peak velocity in the internal carotid artery ipsilateral to the fistula. In the patient with the indirect fistula the changes were less marked. **Conclusion.** The ultrasound study was useful in the diagnosis of carotid cavernous fistulas, showing differences in the flow parameters that can be used to classify the fistulas.

Keywords: Cavernous carotid fistula, dural arteriovenous fistula, Ictus, transcranial Doppler, ultrasound.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, No 2, 2018

Introducción

Se denomina fístula carótido-cavernosa (FCC) a cualquier comunicación anómala que se establece entre la arteria carótida interna (ACI) y el seno cavernoso (SC), generando un shunt arteriovenoso que de acuerdo con su magnitud puede manifestarse de forma anterógrada a la órbita, comprometiendo la función ocular.¹

Dentro de este grupo de fístulas se pueden distinguir dos tipos. En las directas o de alto flujo, se establece una comunicación directa entre la ACI y el SC, provocadas por traumatismos craneales con fractura de la base del cráneo, traumas quirúrgicos directos, roturas de aneurismas carotídeos intracavernosos, disecciones arteriales o síndromes de deficiencia del colágeno. Las de tipo indi-

¹Unidad de Ictus. Hospital CQ Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.

²Servicio de Neurología. Unidad de Ictus. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Universidad San Francisco de Quito USFQ, Quito, Ecuador.

Correspondencia:
Dr. Claudio E. Scherle Matamoros
Email: cscherle62@gmail.com

Tabla 1. Características clínicas e imagenológicas, de los tres casos estudiados.

Caso	Edad/ género	Motivo de consulta	Etiología	Soplo Oftálmico	Shunt	Tipo de fístula	Arterialización en TAC, IRM o Angiografía
1	25/M	Cefalea Diplopía	Traumática	Izquierdo	Izquierdo	Directa	Ambos lados
2	73/F	Dolor ocular Diplopía	Criptogénica	no	Izquierdo	Indirecta	Izquierdo
3	69/F	Dolor ocular Diplopía	Aneurisma	Izquierdo	Izquierdo	Directa	Ambos lados

VO. Ventana oftálmica. ACI. Arteria carótida interna.

recto o de bajo flujo, se relacionan con malformaciones derales en las que se establece una comunicación entre las arterias meníngeas (ramas de la arteria carótida externa e interna) y el seno cavernoso; aquí la porción intracavernosa de la arteria carótida interna permanece intacta. Ocurren de forma espontánea y se han relacionado con la hipertensión arterial, trauma, cirugía intracraneal, maniobras de Valsalva, sinusitis y el embarazo.¹⁻³

Clasificar la FCC es un paso importante al momento de tomar una conducta terapéutica. En el caso de las fistulas de bajo flujo, más del 70% se resuelven espontáneamente,⁴ siendo la observación clínica la conducta a seguir; en cambio, las de alto flujo requieren de una conducta más agresiva, mediante técnicas de intervencionismo⁵ o radiocirugía.⁶

En la confirmación del diagnóstico y la clasificación, los estudios neurovasculares con inyección de contraste (angio-tomografía, arteriografía cerebral y la angio resonancia magnética de cráneo) desempeñan un papel cardinal.^{7,8} Sin embargo, como complemento del examen clínico del enfermo, ante la sospecha de una FCC las técnicas de neurosonología, en este caso el Doppler transcranial y la exploración extracraneal cervical con Doppler, permiten el estudio no invasivo del polígono de Willis (PW), la órbita y en particular la exploración de la ACI y común,⁹⁻¹¹ por lo que a la cabecera del enfermo son herramientas de gran utilidad. Por otro lado, la posibilidad de detectar cambios en el flujo sanguíneo dentro de la órbita ofrece al examinador la oportunidad de seguir la evolución clínica de la fistula.

El objetivo de este trabajo es describir los hallazgos clínicos, imagenológicos y sonográficos de tres pacientes con FCC que fueron precozmente detectadas mediante ultrasonido Doppler, e ilustrar el valor del estudio para el diagnóstico de las FCC.

Pacientes y Métodos

Realizamos una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes atendidos en la Unidad de Ictus, entre enero de 2005 y mayo de 2014, con diagnóstico de FCC. Se recogieron variables demográficas y de la enfermedad (edad, género, diagnóstico, antecedente, si existía soplo oftálmico y exoftalmos, y el motivo de consulta), así como los resultados de los estudios de imagen y ultrasonido (US).

La exploración con US se realizó con un equipo de Doppler transcranial (DTC) Embo-Dop, de la firma DWL

Tabla 2. Parámetros de los vasos estudiados.

	Lado derecho					Lado izquierdo				
	VPS	VFD	VMF	IP	IR	VPS	VFD	VMF	IP	IR
Caso 1										
VO	43	19	27	0,88	0,55	348	190	242	0,65	0,45
ACI	48	22	30,6	0,84	0,54	65	50	55	0,27	0,23
ACC	70	15	33,3	1,65	0,78	110	50	70	0,85	0,54
Caso 2										
AO	40	3	15,3	2,41	0,9	40	20	26,7	1,31	0,5
ACI	61	19	33	1,27	0,7	60	18	32	1,31	0,7
ACC	28	3	11,3	2,21	0,17	40	8	18,6	1,72	0,8
Caso 3										
VO	112	36	61,3	1,23	0,67	103	40	61	1,03	0,61
ACI	40	15	23,3	1,07	0,62	62	30	40,6	0,79	0,51
ACC	80	10	33,3	2,10	0,87	43	12	22,3	1,39	0,72

VO, vena oftálmica. AO, arteria oftálmica. ACI, arteria carótida interna extracraneal. ACC, arteria carótida común. VPS, velocidad de pico sistólico. VFD, velocidad de pico diastólico. VMF, velocidad media de flujo.

de fabricación alemana. Para el estudio se empleó una sonda de 2 mHz en la modalidad de Doppler pulsado. La ACI extracraneal se evaluó colocando el transductor de 2 mHz en el ángulo de la mandíbula a nivel del músculo esternocleidomastoideo, dirigiéndolo en dirección medial con inclinación cefálica, entre 50 y 60 mm de profundidad. La carótida común se estudió con la sonda de 4 mHz desplazándola por dentro del músculo esternocleidomastoideo hasta tropezar con el ángulo de la mandíbula o localizar la bifurcación carotídea. La evaluación de la vena oftálmica se realizó a través de la ventana orbitaria (disminuyendo la potencia a 17 mW) a una profundidad entre 40-60 mm. En todos los vasos se recogieron las velocidades de pico sistólico (VPS), final de la diástole (VFD), medias (VMF), índice de pulsatilidad (IP) y de resistencia (IR).

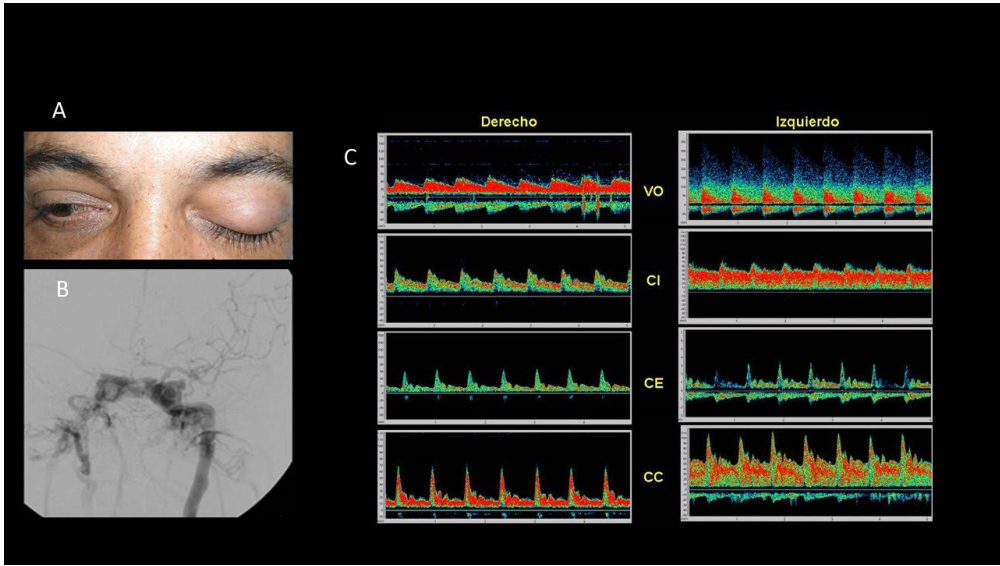
Esta investigación se realizó garantizando la confidencialidad de los datos individuales de los pacientes presentados y solo se exponen datos relativos a su diagnóstico.

Resultados

Se identificaron un total de tres enfermos (dos mujeres y un hombre), con una edad media de 55,7± 26,6 años. Las características clínico-radiológicas se describen en la tabla 1.

Después de la entrevista y el examen clínico, los enfermos fueron evaluados con US. En la tabla 2 se muestran los registros de las velocidades de flujo e índices resistivos en los vasos examinados.

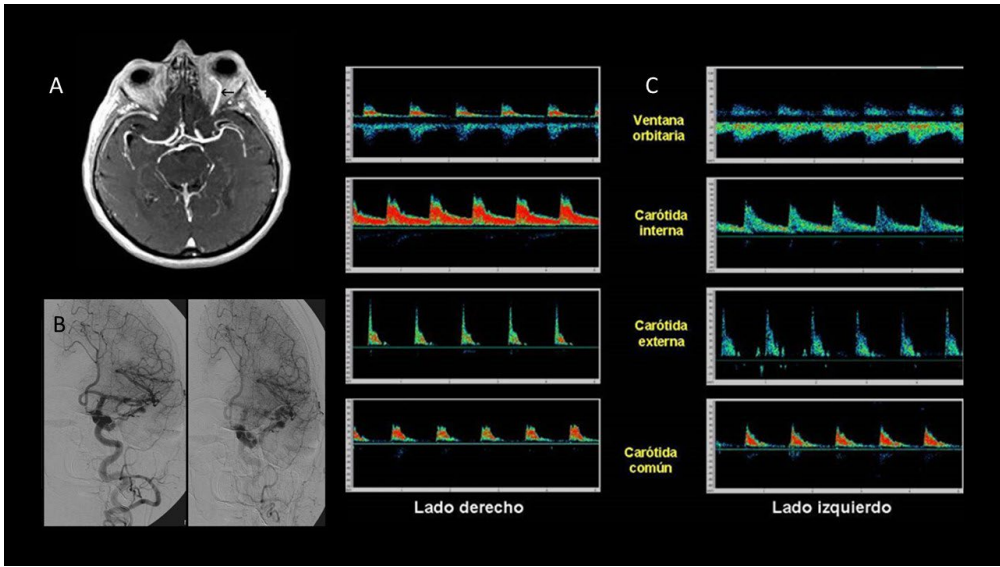
En los dos pacientes con FCC directa (caso 1 y 3), se registró un aumento de la VMF en la vena oftálmica, arte-



Caso 1.
Figura 1A. Exoftalmia y parálisis extra ocular del ojo izquierdo.

Figura 1B. Fístula carótido-cavernosa izquierda de alto flujo drenando al seno cavernoso contrario.

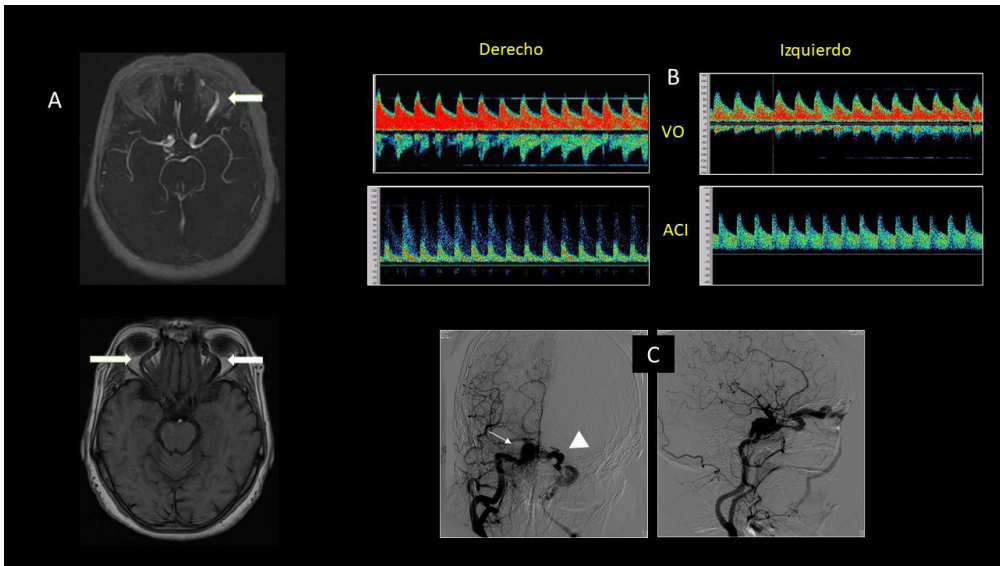
Figura 1C. Hiperflujo con aumento del componente diastólico en la carótida interna izquierda y carótida común. Arterialización de la vena oftálmica izquierda con velocidades de flujo muy altas.



Caso 2.
Figura 1A. IRM con gadolinio, Vena oftálmica superior engrosada (flecha) y ligero exoftalmo izquierdo.

Figura 1B. Fístula carotido-cavernosa indirecta, véase cómo el seno cavernoso, en fase arterial, capta contraste.

Figura 1C. Sonogramas de flujo de las carótidas sin alteraciones. Sonogramas de flujo de la vena oftálmica izquierda, más prominente.



Caso 3.
Figura 3A. IRM con gadolinio, Vena oftálmica superior engrosada de lado izquierdo. En el T1 se visualizan ambas venas engrosadas (flechas).

Figura 3B. Arterialización de las dos venas oftálmicas con velocidades de flujo altas.

Figura 3C. Arteriografía en la que se observa aneurisma de la porción intracavernosa del ACI izquierda (flecha), fístula cavernosa drenando al seno contralateral (cabeza de flecha).

realizada, con disminución de la pulsatilidad; en el caso 1 solo en el lado izquierdo y en el caso tres, bilateral. En el paciente con la fistula indirecta (caso 2) los cambios fueron menos marcados.

Caso 1. Paciente de 25 años con exoftalmos y oftalmoplejía izquierda después de trauma craneal ocurrido tres semanas antes de la consulta a neurología. En la exploración física se detecta un soplo oftálmico izquierdo.

Caso 2. Paciente femenina de 73 años con oftalmoparesia y exoftalmia izquierda, de dos años de evolución, sin antecedentes de trauma. No se encuentra soplo alguno.

Caso 3. Paciente femenina, 69 años, acude con diplopía y ligero exoftalmo izquierdo, acompañado de dolor retro ocular, dos meses de evolución. Se constató soplo ocular. Sin antecedentes de trauma.

Discusión

Entre las malformaciones arteriovenosas cerebrales las FCC constituyen el 10 al 15%; de ellas el 70-90 % son directas.^{1-3,11,12} En estos casos, el aumento de presión dentro del SC produce compresión de estructuras nerviosas y actúa como un obstáculo al drenaje venoso, generando edema en los tejidos drenados.¹⁻³ El drenaje venoso de las FCC es variable: anterior a través de la VO, posterior por el seno petroso inferior y superior por el seno eseno parietal y las venas silvianas profundas, aunque en la mayoría de los casos el drenaje es mixto y termina afectando el seno cavernoso contralateral.^{7,11} La preponderancia de uno u otra vía de drenaje condiciona las manifestaciones clínicas. Generalmente, la mayor afectación la recibe el globo ocular. El aumento de la presión intraocular se expresa con disminución de la agudeza visual, dolor, diplopía, oftalmoparesia, quémosis, soplo y daño irreversible del nervio óptico.

El carácter progresivo y dinámico de la afectación ocular y de la FCC requiere de un diagnóstico precoz y manejo terapéutico inmediato. Una vez que la FCC es definitivamente confirmada mediante arteriografía, una alternativa no invasiva para el seguimiento a largo plazo lo constituye el DTC.¹³ En nuestro caso, la exploración con ultrasonido DTC forma parte de la monitorización inicial de los pacientes que son atendidos en la consulta de patología cerebrovascular o internados en la Unidad de Ictus.

Un detalle importante en el examen con DTC es que el flujo preponderante de la VO superior impide la diferenciación entre la vena y la arteria oftálmica, al superponerse el sonograma de la vena arterializada con el de la arteria con un mismo sentido de flujo. En los enfermos evaluados se encontró que los sonogramas de las VO presentaban pulsaciones arteriales con inversión de la dirección de flujo, aumento de las velocidades y disminución del IP; y el incremento fue más manifiesto en las FCC directas. Se añade que en la ACI ipsilateral a la fis-

tula, el registro de la VPD fue mayor a la de la arteria homóloga. Esta última variación puede corresponder a un mecanismo compensatorio para sostener la irrigación cerebral, existiendo una fuga arterial hacia el sistema venoso. En un estudio publicado en 2001 por Kilic T et al,¹³ en el que evaluaron la utilidad del DTC en el diagnóstico y seguimiento de ocho pacientes con FCC, los parámetros que estadísticamente resultaron más confiables fueron las variaciones en la VMF y el IP.¹³ Otra ventaja del DTC, añadida a la caracterización del flujo en la órbita, es que permite estudiar de forma no invasiva la capacidad de colateralización del PW antes de ocluir la ACI con fines terapéuticos.

Estudios realizados con ecografía duplex transcraneal¹¹⁻¹³ confirman los mismos cambios encontrados en los parámetros de flujo de nuestros pacientes. Utilizando el color, el criterio directo es la visualización de una imagen en mosaico en proyección de la ACI intracavernosa como expresión del incremento de la velocidad de flujo y turbulencia. Los criterios indirectos son expresión de las variaciones hemodinámicas inducidas por la FCC: velocidad media de flujo elevada, IR disminuidos (< 0,5), arterialización de la VO e IP de baja resistencia, entre otros.¹¹⁻¹³

El presente estudio tiene limitaciones evidentes en relación con el número de pacientes que presentamos, lo que no nos permite determinar un punto de corte de la VMF o del IP que permita diferenciar entre una FCC directa e indirecta. Sin embargo, los cambios hemodinámicos encontrados en los tres casos se correlacionaron con los hallazgos en los estudios de imagen.

Referencias

1. Henderson AD, Miller NR. Carotid-cavernous fistula: current concepts in aetiology, investigation, and management. *Eye (Lond)* 2017. doi: 10.1038/eye.2017.240.
2. Keltner J, Satterfield D, Dublin A, Lee B. Dural and carotid cavernous fistulas. *Diagnosis, management and complications.* *Ophthalmology* 1987;94:1585-99.
3. Barrow DL, Spector RH, Braun IF, Landman JA, Tindal SC, Tindal GT. Classification and treatment of spontaneous carotid-cavernous sinus fistulas. *J Neurosurg* 1985;62:248-56.
4. Ellis JA, Goldstein H, Connolly ES, Meyers PM. Carotid cavernous fistulas. *Neurosurg Focus* 2012; 32(5): E9.
5. Niu Y, Li L, Tang J, Zhu G, Chen Z. Embolization of direct carotid cavernous fistulas with the novel double-balloon technique. *Interv Neuroradiol* 2016;22(2):201-5.
6. Park SH, Park KS, Kang DH, Hwang JH, Hwang SK. Stereotactic radiosurgery for dural carotid cavernous sinus fistulas. *World Neurosurg* 2017; 106: 836-843.

7. Chen CC-C, Chang PC-T, Shy C-G, Chen W-S, Hung H-C. CT angiography and MR angiography in the evaluation of carotid cavernous sinus fistula prior to embolization: a comparison of techniques. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2349–2356.
8. Dos Santos D, Monsignore LM, Nakiri GS, Cruz AA, Colli BO, Abud DG. Imaging diagnosis of dural and direct cavernous carotid fistulae. *Radiol Bras* 2014; 47(4): 251–5.
9. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57(6):769-74.
10. D'Andrea A, Conte M, Cavallaro M, Scarafilo R, Riegler L, Cocchia R, et al. Transcranial Doppler ultrasonography: From methodology to major clinical applications. *World J Cardiol* 2016;8(7):383-400.
11. Venturini M, Cristel G, Marzoli SB, Simionato F, Agostini G, Barboni P, et al. Orbital color Doppler ultrasound as noninvasive tool in the diagnosis of anterior-draining carotid-cavernous fistula. *Radiol Med* 2016;121(4):301-7.
12. Srinivasan A, Biro NG, Murchison AP, Sergott RC, Moster ML, Jabbour PM, et al. Efficacy of Orbital Color Doppler Imaging and Neuroimaging in the Diagnosis of Carotid Cavernous Fistulas. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2017;33(5):340-344.
13. Kiliç T, Elmaci I, Bayri Y, Pamir MN, Erzen C. Value of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis and follow-up of carotid-cavernous fistulae. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143(12):1257-64.

Estatus Epiléptico. Factores Asociados a Una Evolución Desfavorable en un Centro Terciario.

Status Epilepticus. Prognostic Variables For An Unfavorable Outcome In A Tertiary Center Of Care.

Dannys Rivero Rodríguez,¹ Claudio Enrique Scherle Matamoros,² Daniella Di Capua Sacoto,² Manuel Jibaja Vega,³ María José Santacruz Villalba,¹ Elena de los Ángeles Mullo Almache,¹ Diana Cristina Núñez Ordóñez,¹ Verónica Alexandra Nuñez Cabezas,² Karol Andrea Galarza Galarza¹

Resumen

Introducción. El Estatus Epiléptico (EE) es una causa frecuente de emergencia neurológica. Escasos son los estudios realizados en Suramérica para evaluar los factores pronósticos de mortalidad y discapacidad en pacientes con EE. **Objetivo.** Determinar las variables asociadas a una evolución desfavorable (ED) al alta hospitalaria en pacientes con EE. **Método.** Se realizó un estudio retrospectivo durante el periodo enero 2016-junio 2017. Un total de 26 pacientes fueron diagnosticados con EE en sus diferentes variantes. Se evaluó el efecto de las variables clínicas, radiológicas y electroencefalográficas sobre la evolución hospitalaria final acorde la escala de Rankin. **Resultados.** 12 (46,2%) de los pacientes tuvieron una ED al alta hospitalaria, con una mortalidad que alcanzó el 23%. Existió un predominio del sexo masculino (76,9%). Las variables asociadas de forma independiente con una ED fueron el número de comorbilidades ($p=0.01$, OR: 4.27-95%CI1.33-13.6), lesiones en la imagen por Resonancia Magnética (IRM) ($p=0.04$, OR: 3.92-95%CI1.05-14.61) y el EE refractario ($p=0.01$, OR: 12.52-95%CI1.85-84.44), y la edad ($p=0.07$ OR: 1.03-95%CI0.99-1.07). Mientras que, un buen estado clínico inicial acorde la escala de Glasgow fue un factor protector ($p=0.00$ OR: 0.49-IC95%0.29-0.84) de tener una ED. **Conclusiones.** Tener una ED se asocia a la edad, el estado clínico inicial del paciente acorde la escala de Glasgow, así como lesiones en la IRM. EE refractario y más de 4 comorbilidades también fueron predictores de una ED al alta hospitalaria.

Palabras claves: Epilepsia, Estatus Epiléptico, Estatus Epiléptico refractario, Mortalidad, Discapacidad.

Abstract

Introduction. Status Epilepticus (SE) is a frequent neurologic emergency. Little research has been done in South America to evaluate the prognostic variables of mortality and disability in patients with SE. **Objective.** To determine the variables associated to an unfavorable outcome at hospital discharge in the patients who were treated for SE. **Methods.** A retrospective study was performed during the period of January 2016–June 2017. A total of 26 patients were diagnosed of SE and its different variants. The effects of clinical, radiological, and electroencephalographic features on hospital outcome according Rankin scale were evaluated. **Results.** Twelve (46.2%) patients had an unfavorable outcome at hospital discharge, while the mortality rate reached 23.1%. There was a predominance of males with a 76.9% of all the patients. The independent variables associated with an unfavorable outcome were the number of comorbidities ($p=0.01$, OR: 4.27-95%CI1.33-13.6), structural lesions on the Magnetic Resonance Image (MRI) ($p=0.04$, OR: 3.92-95%CI1.05-14.61) and refractory SE ($p=0.01$, OR: 12.52-95%CI1.85-84.44). There was also a trend for age ($p=0.07$ OR: 1.03-95%CI0.99-1.07). While an initial good clinical condition, according to the Glasgow Scale represent a protective factor ($p=0.00$ OR: 0.49-IC95% 0.29-0.84) of an unfavorable outcome. **Conclusions.** The unfavorable outcome was marginally associated with patient age, clinical status at the onset of SE according to the Glasgow Coma Scale, as well as brain lesions on brain MRI. Refractory SE and more than 4 comorbidities are predictors of an unfavorable outcome at hospital discharge.

Keywords: Epilepsy, Status Epilepticus, outcome, Refractory status Epilepticus, Mortality, disability.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

¹Departamento de Neurología, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

²Departamento de Neurología, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Universidad San Francisco de Quito USFQ.

³Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Eugenio Espejo.

Correspondencia:

Dr. Claudio E. Scherle Matamoros

Servicio de Neurología.

Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Av. Gran Colombia S/N y Yaguashi. Quito. Ecuador.

E-mail: cscherle62@gmail.com

Introducción

El Estatus Epiléptico (EE) constituye una emergencia neurológica en la que la mortalidad oscila entre el 7-39%. Además, de que representa una causa importante de discapacidad para los sobrevivientes.¹

Múltiples son los factores que se han asociado a una mala evolución, entre ellos se describen el nivel de conciencia, la edad, el tipo de EE y la puntuación en las escalas de STESS (Status Epilepticus Severity Score), EMSE (Epidemiology-based mortality score in status epilepticus), entre otros.^{2,3} En su mayoría, las variables asociadas a un mal pronóstico han sido descritas en estudios realizados en países desarrollados, en poblaciones con características y contextos sociales diferentes a los encontrados en el Ecuador.⁴

En nuestro medio, la no disponibilidad de variedad de fármacos antiepilépticos para uso parenteral y la falta de unidades de monitoreo electroencefalográfico en las Unidades de Cuidados Intensivos, son algunas de las dificultades que enfrentamos al atender un paciente con EE.

En América del Sur son escasas las investigaciones que abordan las variables pronósticas de mortalidad y discapacidad en pacientes con EE. En nuestro contexto, conocer los factores que conllevan a una evolución desfavorable permitiría desarrollar estrategias de tratamiento más acorde a nuestras realidades. En este trabajo nos propusimos describir las variables asociadas a una evolución desfavorable en un grupo de pacientes ecuatorianos con EE, tratados en el principal centro terciario público del país.

Material y Método

Se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, que abarcó el periodo de enero 2016 - junio 2017, en enfermos internados con EE.

Los pacientes considerados cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

Mayores de 18 años, con diagnóstico de EE definido por crisis epilépticas continuas o dos o más crisis sin recuperación total del nivel de conciencia entre las crisis, y/ con duración superior a 5 min, acorde como sugiere la reciente clasificación de la ILAE 2016,⁵ con correlación electroencefalográfico de las crisis. En los casos de EE no convulsivo se utilizó la definición de Zalsburgo 2015.⁶

De forma general todos los pacientes fueron inicialmente estabilizados, recibiendo soporte ventilatorio acorde con el requerimiento individual y monitoreo de signos vitales. El tratamiento farmacológico se realizó acorde al diagrama que se muestra en la Figura 1.

Durante la hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) se utilizaron fármacos de 2da línea, como el ácido valproico, levetiracetam y lacosamida acorde a la disponibilidad, pues el suministro no es estable. En la mayoría de los casos se inició con sedación ante la falla del tratamiento con midazolam y fenitoina. Los esquemas de sedación incluyeron midazolam en infusión y propofol. Los pacientes tuvieron seguimiento con EEG diario hasta la desaparición del patrón eléctrico de EE, por no contar con neuromonitoreo EEG continuo.

Criterios de exclusión

Pacientes en los que no se contaba con todos los datos de la historia clínica.

Variables analizadas

Sociodemográficas y clínicas: género, edad, antecedentes previos de epilepsia, de enfermedad cerebrovascular, de tratamiento neuroquirúrgico, nivel de conciencia de acuerdo con el resultado de la escala de Glasgow⁷ menor de

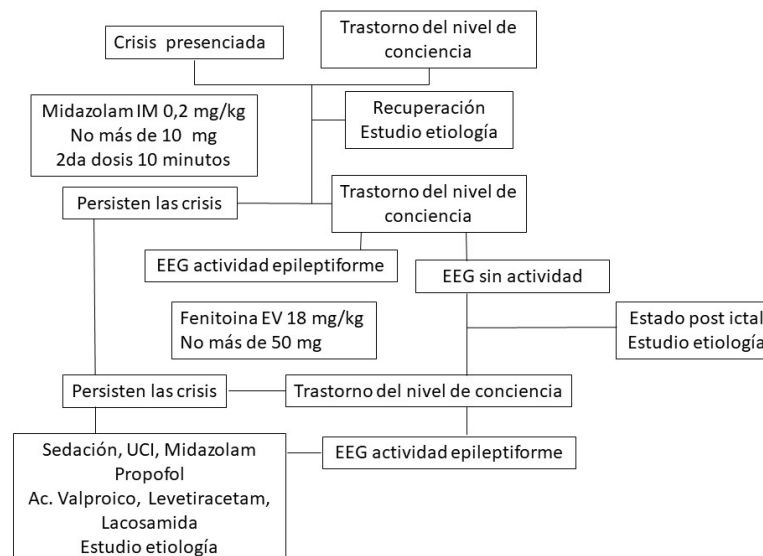


Figura 1. Diagrama de manejo y tratamiento.

12 puntos en la evaluación neurológica inicial. Manifestación inicial por la que acude el paciente o es llevado al servicio de emergencias. Si se trató de un EE convulsivo o no convulsivo y en el caso del primero si fue por crisis epilépticas generalizadas o focales. También se estudiaron variables como la etiología que provoco el EE, considerándose como mixta cuando se encontraron más de dos causas que potencialmente contribuyeran al EE. El número de comorbilidades se agruparon entre 0 y 1, de 2 a 3 y 4 o más. Se consideró EE refractario a todos los pacientes que se mantuvieron con crisis epilépticas por más de 60 a 90 minutos después de iniciada la terapia de acuerdo con el concepto temporal, o por la falta de respuesta al tratamiento con benzodiazepinas más fenitoina parenteral (concepto farmacológico)⁸. También se evaluó si el paciente fue sometido durante el ingreso a algún proceder neuroquirúrgico, las puntuaciones en las escalas STESS³ y de Rankin⁹ al alta hospitalaria, considerándose como evolución favorable los pacientes en los grupos del 1 al 3 y desfavorables de 4 al 6.

Variables relacionadas con los estudios de imagen y de electroencefalograma

Se les realizó un estudio de imagen por Resonancia Magnética (IRM) de cráneo a todos los pacientes. Se evaluó si tuvieron alguna lesión o no en el estudio neuroradiológico y si era focal o difusa. En el electroencefalograma se estudió el tipo de actividad y si presento o no patrón de brote supresión.

Aspectos éticos. La investigación se realizó previa autorización de la líder del servicio de neurología y la comisión de investigaciones del hospital. Se garantizó en todo momento la confidencialidad de los datos individuales de cada enfermo y solamente se presentan resultados colectivos.

Análisis estadístico

Los pacientes fueron divididos en dos grupos, con evolución favorable (EF) y desfavorable (ED). Se realizó un análisis univariado de las variables. En el caso de las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado y test de Fisher, mientras que para las cuantitativas se calculó la t de student. Finalmente se realizó una regresión logística binaria para determinar los factores independientes asociados a la evolución desfavorable, así como el intervalo de confianza para cada variable. Para el análisis matemático se utilizó el programa estadístico SPSS 20.0, considerándose como significativos valores inferiores a p 0,05.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 26 pacientes con diagnóstico de EE, de ellos 12 (46.2%) tuvieron una evolución desfavorable al alta hospitalaria. La mortalidad alcanzó el 23.1% (6 enfermos) del total de la muestra. Existió un predominio de hombres (19/76.9%). El análisis univariado (Tabla 1) demostró que tener el antecedente de epi-

Tabla 1. Análisis univariado.

Variables	EF n=14(%) (DE)	ED n=12(%) (DE)	p
Género masculino	10 (71,4)	10 (83,3)	0,40
Edad	39,9±23,7	58,3±24,9	0,06
Antecedentes de epilepsia	10 (71,4)	0	0,00*
Escala de Glasgow	14,0±1,6	9,3±3,5	0,00*
Sodio	138,6±7,2	135,0±6,2	0,18
Glucemia	109,6±34,0	98,8±29,1	0,39
Estadía Hospitalaria (días)	24,0±15,0	34,0±20,6	0,17
Tipo de Estatus Epiléptico			
Convulsivo	10 (71,4)	10 (83,3)	0,40
No convulsivo	4 (28,6)	2 (16,7)	
Tipo Crisis epiléptica			
Parcial simple	2 (14,3)	4 (33,3)	0,15
Crisis tónico clónica generalizada	8 (57,1)	2 (16,7)	
Parcial compleja	0	2 (16,7)	
Mioclónica	1 (7,1)	2 (16,7)	
Manifestación inicial Convulsiones	10 (71,4)	3 (25,0)	0,05*
Escala de Glasgow < 12 puntos	2 (14,3)	5 (41,7)	
Déficit neurológico focal	0	1 (8,3)	
Sepsis	0	1 (8,3)	
Convulsiones + Alteración del nivel de conciencia	0	2 (16,7)	
STESS			
0-3	11 (78,6)	9	0,36
4-6	3 (21,4)	3 (25,0)	
Tratamiento neuroquirúrgico	1 (7,1)	3 (25,0)	0,23
Etiología			
Metabólica	1 (7,1)	0	0,01*
Infeciosa	1 (7,1)	1 (8,3)	
Trastorno Hidroelectrolítico	1 (7,1)	0	
Anóxica Isquémica	0	1 (8,3)	
Enfermedad Cerebrovascular	1 (7,1)	2 (16,7)	
Tumoral	0	1 (8,3)	
Trauma craneoencefálico	0	1 (8,3)	
Autoinmune	1 (7,1)	0	
Disminución de niveles de antiepilépticos	9 (64,3)	0	
Mixta	0	6 (50,0)	
Estatus Epiléptico Refractario	4 (28,6)	10 (83,3)	0,00*

EF-Evolución Favorable

ED-Evolución Desfavorable

DE-Desviación Estándar

Mixta-cuando más de una etiología fue demostrada.

leptia previa ($p=0,00$) y una puntuación en la escala de Glasgow mayor a 12 puntos ($p=0,00$) se asoció significativamente con una evolución favorable. El síntoma inicial también expuso diferencias relevantes ($p=0,05$), evidenciando que los pacientes con alteración de conciencia sola o con déficit neurológico focal, o crisis epilépticas más alteración del nivel de conciencia tuvieron una evolución desfavorable. La etiología del EE ($p=0,01$) también estuvo relacionada con una elevada morbilidad, todos los pacientes que fallecieron tuvieron múltiples factores causales; más de 4 comorbilidades se relacionó con una mala evolución ($p= 0,02$). (Figura 2) La presencia de lesiones estructurales cerebrales focales o difusas en la IRM de cráneo ($p=0,03$) también se asoció con una evolución desfavorable. (Tabla 2)

En la regresión logística, las variables relacionadas de forma independiente con una evolución desfavorable fueron el número de comorbilidades, la existencia de lesión estructural en la IRM de cráneo, tener EE refractario y la edad con un intervalo limítrofe (0,99-1,07) (Tabla 3). Mientras que un buen estado clínico, acorde a la escala de Glasgow representa un factor protector en la evolución.

Discusión

Múltiples son los factores que influyen en la evolución final de los pacientes con EE. La variedad de causas que pueden desarrollar esta condición como complicación y las diversas comorbilidades asociadas en estos enfermos determinan un contexto difícil para la toma de decisiones. En el presente estudio, la mortalidad alcanzó el 23%, cifras acordes a otras investigaciones en las que el rango oscila entre 9.3-40%, incluyendo desde pacientes adultos con EE hasta pacientes con EE refractarios.^{10,11} Es importante señalar que en esta investigación se incluyeron pacientes con EE y EE refractario.

La edad es otro de los factores que se ha relacionado a una evolución desfavorable. En nuestro trabajo casi demostró tener una asociación significativa (OR: 1,03-IC95% 0.99-1.07). Existe consenso sobre el valor determinante de la edad como valor predictivo en la evolución del EE, incluso como marcador de mortalidad. Los pacientes con más 65 años también presentan una mayor incidencia de EE en comparación con los de menos edad.^{2,3,12} Aunque en el estudio de Lai A et al, no se halló relación entre la edad y una evolución desfavorable, pero solo incluyó en su análisis casos con EE refractario.¹³ Lo mismo ocurrió en otro trabajo al evaluar enfermos con solo EE convulsivo refractario.¹⁴

El estado clínico de los enfermos es otra de las variables que ha demostrado tener una relación importante con la evolución. La mayoría de los pacientes que arribaron con un buen estado de conciencia tuvieron una mejor puntuación en la escala de Rankin al egreso. El deterioro del nivel de conciencia al inicio ha sido relacionado con

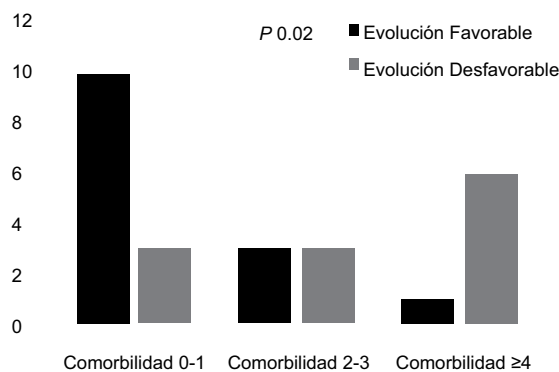


Figura 2. Evolución según comorbilidades.

Tabla 2. Análisis univariado de las variables imagenológicas y electroencefalográficas.

Variables	EF n=14(%) (DE)	ED n=12(%) (DE)	p
Patrón de lesión IRM			
Sin lesión	6(42,9)	0	0,03*
Focal	5(35,7)	7(58,3)	
Difusa	3(21,4)	5(41,7)	
Localización lesión			
Frontal	4(28,6)	6(50,0)	0,24
Temporal	3(21,4)	1(8,3)	
Profunda	3(21,4)	0	
Sin Lesión	3(21,4)	216,7)	
Corticales múltiples	1(7,1)	3(25,0)	0,47
Características EEG			
Lento focal	2(14,3)	4(33,3)	
Lento generalizado	7(50,0)	4(33,3)	
Polipunta Focal	4(28,6)	3(25,0)	
PLED	1(7,1)	0	0,48
Trenes Actividad. Lenta	0	1(8,3)	
Tipo Actividad EEG			
Theta	5(35,7)	4(33,3)	0,20
Delta	3(21,4)	5(41,7)	
Punta Onda	6(42,9)	3(25,0)	
Patrón brote supresión	0	216,7)	

EF-Evolución favorable
 ED-Evolución desfavorable
 DE-Desviación Estándar
 IRM-Imagen por Resonancia Magnética
 PLED-Descargas epileptiformes lateralizadas periódicas.

Tabla 3. Análisis multivariado.

	p	OR	IC 95%
Edad	0.07	1.03	0.99 – 1.07
Escala de Glasgow	0.00	0.49	0.29 – 0.85
Lesión IRM	0.04	3.92	1.05 – 14.61
Comorbilidades	0.01	4.27	1.33 – 13.60
Estatus Epiléptico Refractario	0.01	12.52	1.85 – 84.44

OR odds ratio
 IC Intervalo confianza
 IRM Imagen por Resonancia Magnética.

incremento en la mortalidad, lo que puede estar en relación con una mayor severidad del EE.¹⁵ En el caso del EE no convulsivo, el estado de coma también ha sido un factor predictor de fallecer a corto plazo.¹⁶ La sedación utilizada en el tratamiento de estos pacientes provoca una prolongación de la necesidad de ventilación mecánica y estancia en la UCI, con un consecuente retardo en la recuperación después de superado el EE.¹⁷⁻¹⁸ Por lo que se sospecha que un tratamiento menos agresivo en los pacientes menos graves, pudiese ofrecerles una recuperación más rápida, aunque esto todavía está por demostrarse en nuevas investigaciones.¹⁸

El antecedente previo de epilepsia se relacionó de forma significativa con una mejor evolución. En la mayoría de nuestros casos la causa del EE fue debida a incumplimientos de tratamientos, enfermedades intercurrentes o consumo de otros fármacos. La epilepsia descompensada fue la etiología más común en estos enfermos; similares resultados han sido publicados desde los años 90 y en investigaciones recientes.¹⁹⁻²¹

La buena evolución de los pacientes con antecedente de epilepsia ha sido confirmada por varias investigaciones, así como que los pacientes que desarrollan EE por baja concentración de drogas antiepilépticas generalmente no presentan EE refractarios.²²⁻²⁴

El EE refractario estuvo relacionado con una evolución desfavorable. Cuando se suma a más edad y comorbilidades tiene una mayor morbimortalidad.^{3,25,26} Es importante resaltar que la definición de EE refractario en nuestros enfermos se determinó por la falla a la fenitoína, debido a no disponerse de forma permanente de los nuevos antiepilépticos de uso parenteral (fosfenitoína, ácido valproico, levetiracetam, lacosamida).

La presencia de lesión estructural demostrada en el estudio de IRM de cráneo fue otro de los factores que marcaron una evolución desfavorable. En su mayoría, la etiología de las lesiones cerebrales se debe a enfermedades cerebrovasculares, trauma craneoencefálico (TCE), infecciones del sistema nervioso central o lesiones por encefalopatía anóxica isquémica. En una revisión sistemática del 2011 publicada por Alvarez V y cols, en la que se analiza el pronóstico de los pacientes con EE en relación a la etiología, se evidencia como la mayoría de estas causas están asociadas a una mayor morbimortalidad. Sin embargo, en el caso del TCE leve o moderado, que es una causa inusual de EE, generalmente la evolución es favorable, pero si el TCE es severo la morbimortalidad es elevada.²⁷

El número de comorbilidades también se asoció de forma significativa con la evolución final. Pese a ser ampliamente aceptado que las condiciones médicas preexistentes o las complicaciones desarrolladas durante el EE tienen una relevancia en el estado final de los enfermos, ha recibido menor atención que otras variables. Recientemente dos trabajos muestran la influencia perjudicial de

las múltiples comorbilidades. Uno de los estudios utilizó prospectivamente la evaluación del Charlson Comorbidity Index, y el otro de forma retrospectiva realizó un análisis de factores independientes, demostrando la relación a corto plazo.²⁷⁻²⁸

En nuestra investigación, los grados de la escala STESS no se relacionaron con una evolución desfavorable. Se realizó un análisis dicotómico de la misma, y no por grados de la escala. A nuestro criterio existen condiciones que justifican este resultado. La media de edad de los pacientes no superó la 6ta década de vida y la mayoría de los casos presentaron EE convulsivos. También se ha señalado que la escala STESS tiene un alto valor predictivo negativo para presentar evoluciones desfavorables, pero su valor predictivo positivo es bajo, con la necesidad de establecer un punto de corte para cada grupo poblacional.^{29,30}

El presente trabajo tiene debilidades evidentes, la falta de disponibilidad de medicación antiepiléptica de segunda línea hace que el impacto del tratamiento sobre los pacientes no sea similar al publicado en otras series. No disponer de monitoreo continuo electroencefalográfico nos conduce a tener un subregistro de EE no convulsivo, además de no tener tiempos exactos de duración del EE que es una variable relevante como predictor clínico. También hay sesgos propios por el tipo de diseño utilizado. Si es importante señalar que, pese a las múltiples limitaciones, se evalúan los factores que inciden en la evolución de un grupo de pacientes ecuatorianos atendidos en un centro terciario.

Conclusiones

La evolución desfavorable estuvo relacionada con la edad de los pacientes, el estado clínico al inicio de la atención médica, así como con la presencia de lesiones estructurales cerebrales en la IRM de cráneo. Presentar un EE refractario y más de 4 comorbilidades también se asoció una evolución desfavorable al egreso hospitalario de los pacientes.

Referencias

1. Leitinger M, Kalss G, Rohracher A, Pilz G, Novak H, Höfler J, et al. Predicting outcome of status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2015;49:126–30.
2. Claassen J, Lokin JK, Fitzsimmons BF, Mendelsohn FA, Mayer SA. Predictors of functional disability and mortality after status epilepticus. *Neurology* 2002; 58(1):139–42.
3. Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *JNeurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(5):611–15.
4. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Arch Neurol*. 2010;67(8):931-40.

5. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016;16(1):48-61.
6. Leitingner M, Beniczky S, Rohrachner A, Gardella E, Kalss G, Qerama E, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus—approach to clinical application. *Epilepsy Behav.* 2015;49:158-63.
7. Teasdale G, Jennett B. Assessment of impaired consciousness and coma: a practical scale. *Lancet* 1974;13-2(7872):81-4.
8. Belen Viaggio M, Bernater RD, Campanille V, Fontela ME. Grupo de Trabajo de Epilepsia de la Sociedad Neurológica Argentina. Status epiléptico: consideraciones clínicas y guías terapéuticas. *Revista Neurológica Argentina* 2007;32:56-62.
9. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J.* 1957;2(5):200-15.
10. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia.* 2001; 42(6):714-8.
11. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia* 2010;51(2):251-6.
12. Power KN, Gramstad A, Gilhus NE, Engelsen BA. Prognostic factors of status epilepticus in adults. *Epileptic Disord.* 2016;18(3):297-304.
13. Hocker SE, Britton JW, Mandrekar JN, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Predictors of outcome in refractory status epilepticus. *JAMA Neurol* 2013;70(1):72-7.
14. Lai A, Outin HD, Jabot J, Mégarbane B, Gaudry S, Coudroy R, et al. Functional outcome of prolonged refractory status epilepticus. *Crit Care* 2015;19(1):199.
15. Legriél S, Mourvillier B, Bele N, Amaro J, Fouet P, Manet P et al. Outcomes in 140 critically ill patients with status epilepticus. *Intensive Care Med* 2008;34(3):476-80.
16. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Rüegg S. Mortality and recovery from refractory status epilepticus in the ICU: a 7-year observational study. *Epilepsia* 2013; 54(3): 502-11.
17. Parviainen I, Kälviäinen R, Ruokonen, E. Propofol and barbiturates for the anesthesia of refractory convulsive status epilepticus: pros and cons. *Neurol Res* 2007;29(7), 667-71.
18. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson R, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002;43(2): 146-53.
19. De Lorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Pellock JM, Penberthy L, Garnett L et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46(4):1029-35.
20. Skinner HJ, Dubon-Murcia SA, Thompson AR, Medina MT, Edwards JC, Nicholas JS, et al. Adult convulsive status epilepticus in the developing country of Honduras. *Seizure* 2010;19(6):363-7.
21. Maldonado A, Ramos W, Pérez J, Huamán LA, Gutiérrez EL. Convulsive status epilepticus: clinico-epidemiologic characteristics and risk factors in Peru]. *Neurología* 2010;25(8):478-84.
22. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993; 43(3 pt1):483-8.
23. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(4):534-39.
24. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol* 2002;59(2):205-10.
25. Towne AR. Epidemiology and outcomes of status epilepticus in the elderly. *Int Rev Neurobiol* 2007; 81:111-27.
26. Ong C, Sheu S, Tsai C, Wong Y, Chen SC. Age-dependent sex difference of the incidence and mortality of status epilepticus: a twelve-year nationwide population-based cohort study in Taiwan. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122350.
27. Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Role of comorbidities in outcome prediction after status epilepticus. *Epilepsia* 2012; 53(5):e89-92.
28. Belluzzo M, Furlanis G, Stragapede L, Monti F. Role of comorbidities and in-hospital complications in short-term status epilepticus outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2017; 154:13-18.
29. Gonzalez-Cuevas M, Santamarina E, Toledo M, Quintana M, Sala J, Sueiras M, et al. A new clinical score for the prognosis of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2016;23(10): 1534-40.
30. Vogrig A, Pauletto G. Prognosis of status epilepticus in adults: recent advances and future directions. *Eur J Neurol* 2017;24(8):e48.

Neuronavegación en la Planificación Prequirúrgica y en la Cirugía de la Epilepsia Refractaria.

Neuronavigation In Pre Surgical Planning And Surgery Of Refractory Epilepsy.

Valencia-Calderón C^{1,2} Villacis-Sandoval JR³ Calderón-Valdiviezo A⁴ Vásquez-Hahn C⁵ Díaz Garrido D⁶
Bernal-Carrillo R¹ Castro-Viteri J¹ Torres-Merino A¹

Resumen

La epilepsia es una de las patologías neurológicas crónicas más frecuentes, con una incidencia de 50/100.000/año y una prevalencia entre 0,5 y 2% a nivel mundial. Un tercio de estos pacientes son resistentes al tratamiento con fármacos antiepilépticos, lo que se conoce como epilepsia refractaria. La mayoría de estos pacientes sufren de epilepsias focales secundarias a lesiones epileptogénicas evidenciadas cada vez más frecuentemente en correlación directa con las nuevas técnicas de neuroimagen cerebral. La cirugía de la epilepsia es el único tratamiento que podría curar la epilepsia de los pacientes con epilepsia refractaria. El objetivo de la cirugía de la epilepsia es remover la zona epileptogénica con preservación de las áreas elocuentes, y aquí la experiencia quirúrgica y la tecnología de neuroimagen juegan un papel capital. **Objetivos.** Demostrar la utilidad de la neuronavegación en la planificación prequirúrgica y en la cirugía de la epilepsia refractaria. **Método.** Estudio descriptivo transversal y analítico, en base a 47 cirugías realizadas (12 resectivas, 32 paliativas y 3 diagnósticas) en pacientes con epilepsia refractaria y edad media de 9,93 años (SD 4,1). En 27 pacientes (57.44%) se utilizó el neuronavegador. En el grupo de pacientes operados con neuronavegación disminuyó el tiempo quirúrgico en 47.17 minutos ($p = 0,022$), la cantidad de hemorragia en 111.41 mililitros ($p = 0,011$) y los días de hospitalización en 6.68 días ($p = 0,005$), en comparación con el grupo intervenido sin neuronavegación. Las complicaciones en el grupo con neuronavegación fueron del 29,63% en comparación con 65% en el grupo intervenido sin neuronavegación ($p = 0,034$). **Conclusiones.** En nuestra serie, el uso del neuronavegador en la planificación y desarrollo de la cirugía tuvo un impacto significativo al reducir la cantidad de hemorragia perdida, el tiempo quirúrgico, los días de hospitalización, y las complicaciones postquirúrgicas.

Palabras clave: Cirugía de epilepsia, neuronavegación, planificación prequirúrgica.

Abstract

Epilepsy is one of the more frequent neurologic disorders, with an incidence of 50/100,000/year and prevalence between 0.5 and 2% worldwide. A third of these patients suffer focal epilepsy due to epileptogenic lesions evident by neuroimaging new techniques. Epilepsy surgery is the only treatment that can cure refractory epilepsy. Its goal is to remove the epileptogenic lesion with preservation of eloquent areas, and in this case both surgical experience and neuroimaging technology play a pivotal role. **Objective.** To demonstrate utility of neuronavigation in presurgical planning and surgery of refractory epilepsy. **Method.** Descriptive, cross sectional and analytic study of 47 performed surgeries (12 resective, 12 palliative and 3 diagnostic) in patients with refractory epilepsy with an average age of 9.93 years (SD 4.1). In 27 patients (57.44%) neuronavigation was used. In patients operated with assistance of neuronavigation, surgical time diminished in 47.17 minutes ($p=0.022$), hemorrhage in 111.41 ml ($p=0.011$) and days of hospitalization in 6.68 days ($p=0.005$) comparing with group without neuronavigation. Complications in the group with neuronavigation were 29.63% compared with 65% in the group without it. ($P=0,034$). **Conclusions.** In this study, using neuronavigation in planning and performing surgery in reducing the amount of blood loss, surgical time, days of hospitalization and post surgical complications.

Keywords: Epilepsy surgery, neuronavigation, presurgical planning.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

¹Servicio de Neurocirugía, Hospital Pediátrico Baca Ortiz

²Pontificia Universidad Católica del Ecuador

³Servicio de Neurocirugía, Hospital Gineco-obstétrico Nueva Aurora

⁴Servicio de Neurología, Hospital Pediátrico Baca Ortiz

⁵Gerencia, Hospital Pediátrico Baca Ortiz

⁶Departamento de Docencia

Correspondencia

Dr. Carlos Valencia Calderón, MD, PhD

Director de la Unidad Multidisciplinaria de Epilepsia

Director del Departamento de Docencia e Investigación

Servicio de Neurocirugía, Hospital Pediátrico Baca Ortiz

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

E-mail: carlos.valencia@sen.es, cjvalencia@puce.edu.ec

Introducción

La epilepsia es una de las patologías neurológicas crónicas más frecuentes, con una incidencia de 50/100.000/año y una prevalencia entre 0,5 y 2% a nivel mundial.^{1,2} Un tercio de estos pacientes son resistentes al tratamiento con fármacos antiepilépticos.³ La ILAE define a la epilepsia refractaria como “aquella en la cual se ha producido el fracaso a 2 ensayos de fármacos antiepilépticos (FAE), en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis.”^{4,5}

La mayoría de estos pacientes sufren de epilepsias focales secundarias a lesiones epileptogénicas evidenciadas cada vez más en correlación directa con las nuevas técnicas de neuroimagen cerebral.⁶ La cirugía de la epilepsia es el único tratamiento que podría curar la epilepsia de los pacientes con epilepsia refractaria. Esta opción debe ser considerada tan pronto como la farmacoresistencia sea evidente, ya que varios estudios han demostrado que los pacientes con epilepsia activa tienen una mortalidad tres veces mayor que la población general.⁷ En pacientes bien seleccionados la cirugía de la epilepsia es altamente efectiva, obteniéndose resultados de libertad de crisis de hasta un 84%, en función de la experiencia de los cirujanos y de la tecnología que pongan en sus centros.⁸ El objetivo de la cirugía de la epilepsia es remover la zona epileptogénica con preservación de las áreas elocuentes, y es aquí en que la experiencia quirúrgica y la tecnología de neuroimagen juegan un papel capital.⁹

Imágenes en la Evaluación Preoperatoria de la Epilepsia Refractaria

Los protocolos básicos para la adquisición de imágenes en epilepsia fueron definidos por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE).⁴ En los últimos 20 años ha existido un desarrollo tecnológico importante en el área de imagen en epilepsia, sobre todo en el campo de resonancia magnética nuclear, como son mejoras en los equipos de 3 teslas e incluso de 7 teslas, que han revolucionado el abordaje de estos pacientes encontrando lesiones que pasaban inadvertidas con equipos de 1,5 teslas.¹⁰ La resonancia magnética, tanto estructural como funcional, es la modalidad de imagen de elección para determinar y delimitar la zona epileptogénica, así como para definir las estructuras aledañas.

Estos estudios obtenidos en formato DICOM permiten hacer el análisis de las imágenes en las estaciones de trabajo de los equipos de neuronavegación.

Neuronavegación

En las dos últimas décadas la evolución de las técnicas de neuroimagen, tanto estructural, como funcional y neuronavegación han demostrado su utilidad en la planificación prequirúrgica de la epilepsia refractaria.¹¹ De forma concreta, la neuronavegación consiste en una sofisticada tecnología informática que tiene como soporte físico un potente

ordenador que incluye un programa específico que procesa las imágenes neurorradiológicas digitalizadas en formato DICOM (proceso denominado planificación) y las interactúa y empareja punto por punto con las estructuras anatómicas reales del paciente obteniendo un mapa neuroanatómico en 3D a través de un proceso llamado registro. La precisión y la seguridad a la hora de localizar la lesión, la elección de la mejor ruta o trayectoria para abordarla sin dañar tejidos adyacentes, la reducción del tiempo de instrumentación quirúrgica y la extirpación radical de la lesión son algunas de las ventajas de esta técnica.¹¹

La localización estereotáctica es una técnica neuroquirúrgica capaz de lograr la localización y abordaje de cualquier punto o target intracraneal mediante un sistema de coordenadas x, y, z, a través de un dispositivo que va unido a la cabeza del paciente y guiado por imágenes de tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN), angiografía, o tomografía por emisión de positrones (PET).

La principal desventaja que presentan los sistemas de navegación es el conocido brain shift o movimiento cerebral que se produce por edema cerebral, secundaria a descompresión cerebral o posterior a drenaje de líquido cefalorraquídeo, lo que produce un error de cálculo debido a este desplazamiento, que puede ser corregido con la adquisición de imágenes intraoperatorias de Ecografía, TAC o de RMN, con sistemas que sean compatibles con los equipos de neuronavegación, lo que permitiría visualizar los cambios en tiempo real.¹²

Para el uso intraoperatorio, los sistemas de neuronavegación deben relacionar la localización física de un paciente con los modelos preoperatorios mediante una transformación que relaciona los dos paradigmas a través de un mapeo de paciente a imagen.¹² Los componentes principales de todo sistema de neuronavegación son: un dispositivo de localización el cual va a rastrear la posición del paciente y las herramientas quirúrgicas, una consola de computadora que va a presentar la información de las imágenes adquiridas y finalmente accesorios como sondas de navegación y marcos de referencia.

La utilización de la neuronavegación en la epilepsia refractaria lesional aún no ha sido adecuadamente estandarizada. El objetivo de este trabajo es demostrar la utilidad de la neuronavegación en la planificación prequirúrgica de la epilepsia refractaria en base a la experiencia adquirida en los cinco años de uso de la neuronavegación en pacientes epilépticos en nuestro centro.

Materiales y Métodos

Estudio descriptivo transversal y analítico que revisó los datos de los pacientes con epilepsia refractaria que fueron intervenidos en nuestro hospital con o sin neuronavegación.

Nuestro hospital es un centro pediátrico de referencia nacional ubicado en una ciudad con una población de 2.576.287 habitantes, y 723.073 habitantes menores de 15 años. Desde el año 2013 el hospital cuenta con un pro-

grama de cirugía de epilepsia y un comité multidisciplinario conformado por especialistas en neurología, neurocirugía, neurorradiología, neuropsicología, nutrición y neuroendocrinología. Durante las reuniones del comité se verificó el cumplimiento de los criterios de refractariedad, la frecuencia de las crisis, la afectación de la calidad de vida en relación con las crisis, la indicación del tipo de tratamiento médico y/o quirúrgico, curativo o paliativo. Así mismo los familiares fueron informados de las recomendaciones emitidas por el comité y se obtuvo el consentimiento informado.

Se incluyeron a todos los pacientes con epilepsia refractaria discutidos por el comité de epilepsia entre enero de 2013 y diciembre de 2016, en total 55 pacientes, que cumplían con los criterios de inclusión.

Se revisaron las planificaciones prequirúrgicas mediante neuronavegación, las historias clínicas y los protocolos operatorios de todos los casos.

Tecnología Utilizada

Resonancia magnética cerebral

Estudio de resonancia magnética cerebral realizado con equipo de 3.0 teslas de marca Phillips (Medical Systems, DA Best, Holanda), que siguió un protocolo de epilepsia que incluía secuencias T1 volumétrica y T1 simple y contrastada contraste con cortes axiales, coronales y sagitales de hasta un mínimo de 0,4 mm de grosor, T2 y FLAIR; las imágenes por tensor de difusión se obtuvieron con un mínimo de 16 direcciones y se asignaron por convenio los colores rojo, verde y azul a las orientaciones derecha-izquierda, anterior-posterior y superior-inferior respectivamente; espectroscopía multivoxel; angioRM arterial y venosa en todos los casos. Las imágenes fueron adquiridas en formato DICOM y posteriormente transferidas a una estación de trabajo donde se realizó el análisis tridimensional del estudio, así como la planificación prequirúrgica de cada caso.

Neuronavegador

Utilizamos un neuronavegador conformado por:

- a) Una estación de trabajo BrainLab Z800, con el programa iPlan versión 3.0.5 donde se cargaron las imágenes adquiridas en la resonancia magnética. Se planificaron las trayectorias que se iban a seguir durante la cirugía y se delimitaron tanto los trayectos de la apertura del colgajo cutáneo, como de la craneotomía y la durotomía. Se crearon objetos de las imágenes de interés, tanto lesionales como estructurales normales; se reconstruyó la vascularización mediante los estudios de angioRM, y la tractografía de los fascículos de interés particular.
- b) En el análisis volumétrico utilizaremos la función denominada Segmentación Automática, que utiliza un enfoque de segmentación basado en el conocimiento que es capaz de identificar estructuras cerebrales comparando las imágenes del

paciente con un conjunto de imágenes de un atlas incluido en el iPlan, que contiene estructuras anatómicas delimitadas. La aplicación encuentra la correspondencia directa entre el conjunto de imágenes del paciente y el conjunto de imágenes del atlas, y transfiere todas las estructuras delimitadas del atlas anatómico a las imágenes del paciente.

- c) Para el estudio de la tractografía se utilizó una función denominada Fiber tracking del programa iPlan 3.0. Esta función se basa en la medida de anisotropía de difusión en el cerebro calculada a partir de imágenes del tensor de difusión (DTI) adquiridas en varias direcciones. La dirección de difusión del agua a lo largo de las potenciales fibras de la sustancia blanca se calculó para todo el volumen explorado.
- d) Un sistema BrainLab Curve con pantalla dual, donde se transfirió la información de la planificación realizada en la estación de trabajo, y que permitió posteriormente registrar mediante una cámara de infrarrojos la anatomía facial y craneal del paciente ya anestesiado y fijado en el craneóstato (el de nuestro centro es un Mayfield Modified Skull), y aparejarla con las imágenes planificadas en la estación de trabajo.

Planificación Quirúrgica

Una vez presentadas las imágenes en la pantalla de la estación de planificación del neuronavegador, se procedió a dibujar y colorear, sobre los cortes axiales, la lesión, zona epileptógena, cuerpo calloso, amígdala, hipocampo, así como estructuras elocuentes o vasculares de importancia. Seguidamente se realizó la reconstrucción tridimensional, así como, triplanar (secciones sagitales y coronales).

Sobre esta reconstrucción se dibujaron los puntos de entrada, diana, y trayectorias deseadas, visualizando de manera inmediata algunas de las estructuras elocuentes o vasculares cercanas a las trayectorias.

Registro Intraoperatorio

Una vez en el quirófano, se colocó a los pacientes en posición quirúrgica, con fijación de la cabeza con un cabezal (craneostato) de 3 puntos de sujeción (en el hospital cuentan con el Mayfield Modified Skull). A continuación, se fijó una estrella de referencia (no estéril), a un lado u otro en función de la distribución del quirófano. La cámara de registro se ubicó habitualmente a los pies del paciente generalmente al lado derecho. La calibración se realizó moviendo las cámaras hasta observar las 3 esferas reflectantes de la estrella y las del puntero, mediante el uso del láser propio de la cámara. Y a continuación se procedió a realizar el registro de la superficie facial y/o cefálica del paciente.

El registro se realizó siempre en condiciones no estériles; la cara del paciente se colocó en lo posible en frente

de la cámara. Mediante el puntero de reconocimiento facial se adquirieron múltiples puntos de zona malar, reborde orbitario, reborde superciliar, y nariz, al ser estas estructuras los menos móviles. De este modo se realizó un escaneo facial, que el sistema de neuronavegación utilizó para hacer el cálculo y obtención de un modelo tridimensional de la anatomía facial del paciente.

Después, este modelo, que representó la posición de la cabeza del paciente ya en el quirófano, se correlacionó con los datos radiológicos diagnósticos, y se completó el registro. Para comprobar el correcto registro se realizó el test de referencias anatómicas como control de la precisión del sistema. Se colocó el puntero sobre estructuras no desplazables como el nasion, punta de la nariz y trago.

Seguidamente, se procedió a localizar el punto de entrada, y delimitación de la superficie cutánea de la región a ser resecada, para definir los límites de la incisión quirúrgica y de la craneotomía. A continuación, se retiró la estrella no estéril, se realizó la asepsia y antisepsia, colocación de estrella estéril y de campos estériles. Y se continuó con el procedimiento quirúrgico, utilizando las puntas de registro o los instrumentos calibrados para ser reconocidos por el sistema de navegación

Fuente de Obtención de Datos

Para la evaluación de los casos se utilizaron datos de historias clínicas, así como los expedientes de consulta externa y hospitalización, además datos de los pacientes que fueron seleccionados por el comité de epilepsia, se tomaron en cuenta todos los estudios de imágenes que se encontraron en la base de datos del neuronavegador.

Instrumentos de Recolección de Datos

Se realizó fichas para recolección de datos creados con fines específicos para la investigación, se recabó datos de los archivos estadísticos, las historias clínicas y archivos fotográficos disponibles de los pacientes que se encontraban grabados en el Neuronavegador de pacientes con epilepsia refractaria que fueron discutidos en el comité de epilepsia del Hospital Pediátrico Baca Ortiz entre enero de 2013 y diciembre de 2016.

Análisis Estadístico de los Datos

Para describir el resultado de las variables del estudio se utilizaron métodos de estadística descriptiva: para variables numéricas se utilizó la media y la desviación estándar, para las variables categóricas se utilizaron porcentajes. Para el análisis de la relación entre variables se utilizó estadística no paramétrica, específicamente se realizó la comparación de medias dependientes de variables numéricas (frecuencia de crisis y puntuación de la escala de calidad de vida) mediante la prueba de Wilcoxon, y la comparación de variables categóricas mediante la prueba X². El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 22,0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

Aspectos Éticos y Legales

Dado que el presente es un estudio descriptivo y por lo tanto sin intervención, no requirió aprobación por un comité de bioética, aunque si fue aprobado por el Departamento de Docencia e Investigación del hospital. En la recolección de los datos se ha preservado la integridad física y emocional de cada paciente, así como su confidencialidad.

El presente trabajo no tiene conflictos de interés con la empresa BrainLab.

Resultados

Durante los años 2013–2016, se presentaron 55 casos de pacientes con epilepsia refractaria en el “Comité multidisciplinario de Epilepsia.” Para el estudio se aplicaron criterios de inclusión y exclusión obteniendo una muestra de 47 casos (2 pacientes se excluyeron por presentar lesiones en áreas elocuentes y 6 solicitaron el alta voluntaria).

En la tabla 1 se describen las variables del paciente y la etiología de la epilepsia. En la tabla 2 aparecen los criterios de inclusión y de exclusión de los pacientes que participaron en este estudio. En las tablas 3, 4 y 5 aparecen las cirugías y el tipo de procedimientos realizados en nuestro centro.

Tabla 1. Descripción de las variables en los pacientes estudiados. HBO 2013-2016.

Variable	Resultado
Edad muestral	9,93 años (SD 4,1). Rango 1 a 18 años
Sexo	Femenino: 24 (51%)
Etiología de la epilepsia	Masculino: 23 (49%)
	Noxa perinatal: 11 (23,4%)
	Malformación del desarrollo cortical: 12 (25,53%)
	Postinfecciosa: 8 (17,02%)
	Hamartoma hipotalámico: 2 (4,26%)
	Encefalitis de Rasmussen: 2 (4,26%)
	Postraumática: 1 (2,13%)
	Esclerosis hipocampal: 1 (2,13%)
Tumores: 8 (17,02%)	
No identificada: 2 (4,26%)	

SD: Desviación típica

Tabla 2.

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
<ul style="list-style-type: none"> Niños de 0 a 15 años, o mayores con aprobación del Ministerio de Salud Pública Pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria al tratamiento médico Pacientes que cuenten con todos los estudios de imágenes protocolizados en el comité de epilepsia. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes mayores de 15 años, (existen excepciones) Pacientes que tengan estudios de imágenes incompletos. Pacientes que, a pesar de tener epilepsia refractaria, tras la discusión no se consideraran candidatos quirúrgicos. Pacientes con lesiones epileptogénicas sobre áreas elocuentes. Pacientes con algún tipo de proceso infeccioso (criterio relativo de exclusión)

Tabla 3. Porcentaje de cirugías de epilepsia con el uso de neuronavegador. Servicio de Neurocirugía. Hospital Pediátrico Baca Ortiz, 2013 – 2016.

Año	Total de cirugías de epilepsia	Cirugías de epilepsia con uso de neuronavegador	Porcentaje
2013	2	1	50
2014	14	5	35.71
2105	14	11	78.57
2016	17	10	58.82
TOTAL	47	27	57.44

Fuente: Archivo estadístico e historias clínicas. Hospital Pediátrico Baca Ortiz

Tabla 4. Tipo de cirugía y uso de neuronavegador, en cirugías de epilepsia. Servicio de Neurocirugía. Hospital Pediátrico Baca Ortiz, 2013 – 2016.

Tipo de Cirugía	Uso de neuronavegación		Total
	Si	No	
Resectivas	8	4	12
Paliativas	17	15	32
Diagnóstica	2	1	3
Total	27	20	47

Fuente: Archivo estadístico e historias clínicas. Hospital Pediátrico Baca Ortiz

Tabla 5. Procedimientos quirúrgicos realizados con y sin el uso de neuronavegador, en cirugías de epilepsia. Servicio de Neurocirugía. Hospital Pediátrico Baca Ortiz, 2013 – 2016.

Procedimiento Quirúrgico	Uso de neuronavegación		Total
	Si	No	
Callosotomía	17	13	30
Callosotomía + Exéresis de hamartoma	0	1	1
Resección Cortical	1	0	1
Hemisferectomía	1	1	2
Lobectomía temporal Estándar	2	0	2
Lobectomía Temporal Anterior	1	1	2
Exéresis Tumoral	3	3	6
Colocación de malla de electrodos	0	1	1
Biopsia	2	0	2
Total	27	20	47

Fuente: Archivo estadístico e historias clínicas. Hospital Pediátrico Baca Ortiz

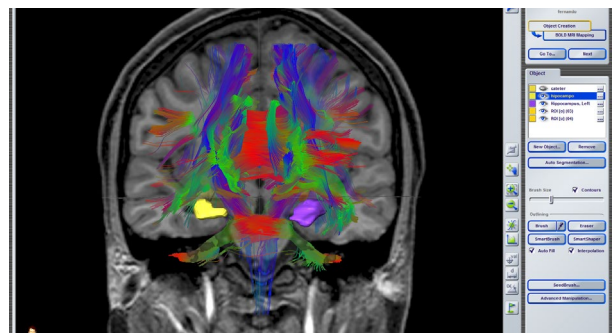


Figura 2b.

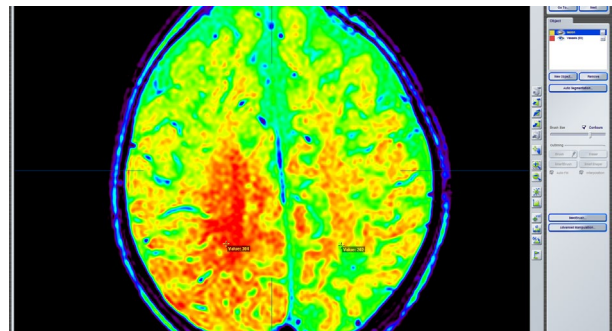


Figura 3a.

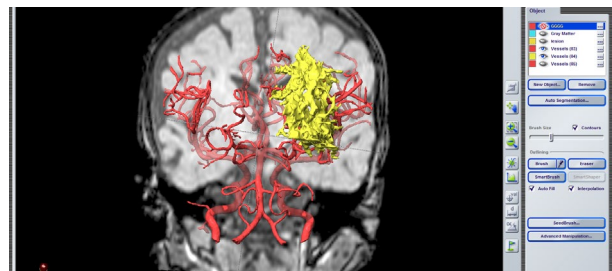


Figura 3b.

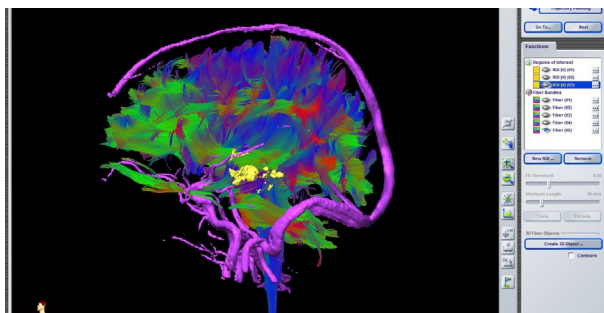


Figura 1.

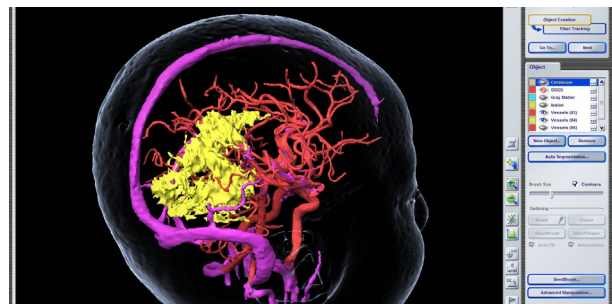


Figura 3c.

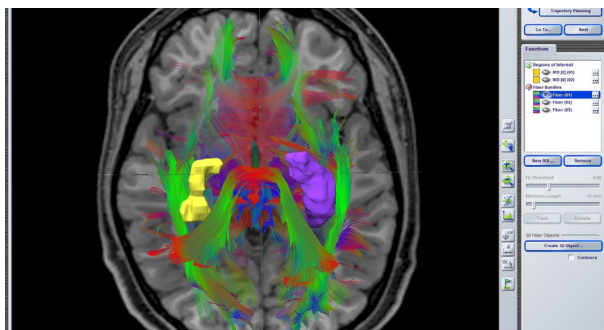


Figura 2a.

De los procedimientos quirúrgicos, 12 fueron de tipo resectivo, 32 de tipo paliativo, y 3 procedimientos diagnósticos (Figura 1-3).

De las 47 cirugías de epilepsia, 57.44% (n 27) fueron practicadas con el uso de neuronavegación (21 de ellas se realizaron en los dos últimos años - 77.78%).

Al comparar los resultados de tiempo quirúrgico, sangrado durante el procedimiento quirúrgico y días de hospitalización obtenidos de cirugías realizadas con y sin el uso

de neuronavegación, observamos que con el uso del neuro-navegador disminuyó el tiempo quirúrgico en 47,7 minutos ($p = 0,022$), el sangrado en 111,41 mililitros ($p = 0,011$) y los días de hospitalización en 6,68 días ($p = 0,05$) (tabla 6).

Las complicaciones en el grupo con neuronavegación fueron del 29,63% (ocho pacientes) en comparación con el 65% en el grupo intervenido sin neuronavegación ($p = 0,034$) (tabla 7). Las complicaciones descritas fueron: infección de sitio quirúrgico, hemiplejía, hemiparesia transitoria. Sin el uso de la neuronavegación, 13 pacientes presentaron complicaciones (65%) Las complicaciones descritas fueron: déficits motores (hemiplejía, hemiparesia transitoria, mutismo) (Figura 4).

La tabla 8 describe la frecuencia absoluta de mortalidad en ambos grupos, siendo mayor en el grupo intervenido sin neuro-navegador. Estas dos muertes no estuvieron relacionadas con el proceso de neuronavegación (una muerte por neumonía y otra por hiponatremia severa).

Discusión

Para la realización de cualquier procedimiento quirúrgico se requiere de un sentido de percepción espacial tridimensional de la anatomía de cada paciente; la localización intracraneal constituye un reto para todo neurocirujano ya que se enfrentan a variaciones anatómicas propias de cada paciente causadas por la distorsión ocasionada por la patología de base, por el limitado campo visual producto del tipo

de abordaje, la misma localización de la lesión, la complejidad anatómica de las áreas más profundas del cerebro, las relaciones vasculares, la cercanía a áreas elocuentes, etc.

Los métodos de diagnóstico por imagen basados en un modelo tridimensional (3D), facilitaron en gran parte la localización espacial de todo tipo de lesiones sobre todo las que son más difíciles de acceder y delimitar por su localización o distribución. El principal vínculo entre los estudios de imagen y la anatomía de cada paciente se da por la integración que proporcionan los sistemas de navegación durante la cirugía.

Sin embargo, no todos los centros disponen de equipos de neuronavegación. En Argentina, en el año 2016, se reporta una serie de 43 cirugías sin uso de neuronavegación en 10 años.¹³ En nuestro centro, 20 pacientes fueron intervenidos sin navegador por procesos informáticos relacionados con el equipo.

En el año 2014 Valencia y col., realizaron 10 callosotomías asistidas con neuronavegación; en ningún caso se reportó complicaciones intraoperatorias, llegándose a la conclusión que la callosotomía guiada por neuronavegación sin marco es una técnica precisa y segura.¹¹

En Alemania, en una serie de 28 pacientes con epilepsia lesional, no lesional y epilepsia temporal fueron sometidos a cirugía, 11 de ellos (39.3%) utilizaron RMN intraoperatoria y neuronavegación; se obtuvieron mejores resultados en el grupo que utilizó neuronavegación como ayuda en el desarrollo de cirugía.¹⁴

Tabla 6. Resultados postquirúrgicos según uso del neuro-navegador en cirugías de epilepsia. Servicio de Neurocirugía. Hospital Pediátrico Baca Ortiz, 2013 – 2016.

Años	Tiempo quirúrgico en minutos		Sangrado en mililitros		Días de hospitalización	
	Si	No	Si	No	Si	No
2013	175	120	100	40	6	10
2014	258,89	186	316,89	170	15,67	7,6
2015	223,33	198,18	283,33	239,55	9	7,27
2016	247,86	212,5	407,14	303	17,29	9
Total	245,5	198,33	352,85	241,44	14,75	8,07
p	0,022		0,011		0,005	

Fuente: Archivo estadístico e historias clínicas. Hospital Pediátrico Baca Ortiz.

Tabla 7. Tipo de complicaciones postquirúrgicas con y sin el uso de neuronavegación. Servicio de Neurocirugía. Hospital Pediátrico Baca Ortiz, 2013 – 2016.

Complicaciones Operatorias	Uso de neuronavegación		Total
	Si	No	
Infección local	4	2	6
Fístula de Líquido Cefalorraquídeo	1	2	3
Mutismo transitorio	0	3	3
Hemiparesia transitoria	1	4	5
Hemiplejía	1	0	1
Fallo Hipotalámico	0	1	1
Neumonía	1	1	2
Ninguna	19	7	26
Total	27	20	47

Fuente: Archivo estadístico e historias clínicas. Hospital Pediátrico Baca Ortiz.

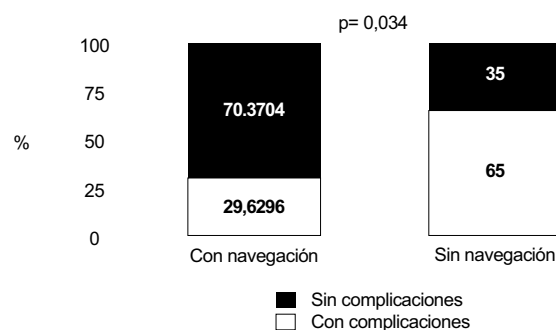


Figura 4. Complicaciones postquirúrgicas con y sin el uso de neuronavegación. Servicio de Neurocirugía. Hospital Pediátrico Baca Ortiz, 2013 – 2016.

Tabla 8. Mortalidad con y sin el uso de neuro-navegador, en cirugías de epilepsia. Servicio de Neurocirugía. Hospital Pediátrico Baca Ortiz, 2013 – 2016.

Mortalidad	Uso de neuronavegación		Total
	Si	No	
Fallece	0	2	2*
Vivo	27	18	45
Total	27	20	47

*Una muerte por neumonía y otra por hiponatremia

Fuente: Archivo estadístico e historias clínicas. Hospital Pediátrico Baca Ortiz.

Si comparamos los estudios antes mencionados con nuestra investigación, en nuestra serie se realizó un número mayor de cirugías en menos tiempo (47 cirugías en 4 años), con un mayor porcentaje de utilización del neuronavegador (57.44% vs 39.3% reportado por Sommer).¹⁴

Amandeep Kumar, Sarat Chandra, y col. en el año 2014 hacen mención a que el uso de la neuronavegación multimodal (con resonancia funcional y tractografía) junto con el mapeo cerebral con estimulador cortical para la resección de lesiones sobre áreas corticales elocuentes (motoras, sensitivas, lenguaje) puede disminuir el riesgo de dejar al paciente con secuelas neurológicas permanentes y mejorando el porcentaje de resección del área afectada.¹⁵

Björn Sommer, y col. en el año 2015 describen cómo el uso de resonancia funcional intraoperatoria y neuronavegación en exéresis de gangliogliomas (responsables de ocasionar epilepsia refractaria) mejora el porcentaje de resección del tumor, y por ende se disminuye de forma importante el número de crisis convulsivas.¹⁶

En el año 2016 el mismo autor Björn Sommer, y col, describen cómo la resección basada en magnetoencefalografía con el uso de neuronavegación y RMN intraoperatoria promete ser de gran utilidad en la resección completa de áreas epileptogénicas.¹⁷

Karl Roessler y col. reportan en el año 2016 que la neuronavegación junto con la RMN intraoperatoria resultaron ser de mucha utilidad en la realización de cirugía de epilepsia ya que se asoció a una mejor resección de áreas corticales comprometidas, con menos complicaciones y con un mejor control de las crisis.¹⁸

Una revisión sistemática realizada en Brasil en el año 2015 por Sovenso menciona que solo uno de los 28 estudios analizados reporta que no hubo diferencia significativa en cuanto al tiempo quirúrgico en comparación al uso o no de neuronavegación (239 vs 208 minutos). Otros cuatro estudios analizados solo describen los tiempos quirúrgicos medios con el uso de neuronavegación (212 min, 213.3 min, 243 min y 213 min).¹⁹ Si comparamos nuestro estudio donde el promedio de tiempo quirúrgico fue 198 minutos para el grupo que utilizó neuronavegación, vemos que el tiempo de cirugía fue menor que los estudios analizados.

El Departamento de Neurocirugía de la Escuela de Medicina de la Universidad de Osaka Japón, Haruhiko Kishima y col. publicaron en el año 2017 la utilidad de la neuronavegación en la realización de amigdalohipocampectomía selectiva vía corteza infratemporal, con excelentes resultados en el control de crisis y en la preservación de la memoria porque mediante la guía del neuronavegador durante el procedimiento quirúrgico no se daña el lóbulo temporal.²⁰

En cuanto a las complicaciones postoperatorias, en la serie de Aberastury de 43 pacientes operados sin navegación, se reportan 19 pacientes con nuevos déficits neurológicos posquirúrgicos de los cuales 14 fueron permanentes, 4 casos de hidrocefalia postquirúrgica, 7 casos de infecciones

de sitio quirúrgico.¹³ En nuestra serie, con uso de neuronavegador, 9 pacientes presentaron déficits neurológicos, de los cuales 8 fueron transitorios, 4 infecciones del sitio quirúrgico, y no se reportó hidrocefalia.

Roessler, de Alemania, en su estudio basado en una serie de pacientes operados con el uso de neuronavegación no reporta fallecimientos, y un bajo porcentaje de hemiparesia y neumonías.¹⁸

En Alemania, Delev y colaboradores estudiaron 40 pacientes en quienes el uso de neuronavegador fue utilizado en la planificación de pacientes con epilepsia aparentemente no lesional. Se demostró que con el uso correcto de las herramientas del neuronavegador se identificaron lesiones que en un inicio no se visualizan en la RMN, y su uso durante el procedimiento quirúrgico ayudó a realizar resecciones más amplias, con un mejor control de crisis.²¹

Conclusiones

La epilepsia refractaria en niños es una condición debilitante, que impacta aproximadamente al 20 o 30% de la población pediátrica que aqueja epilepsia. La cirugía de epilepsia mejora no sólo la calidad de vida con el control de las crisis, sino que se ha demostrado que mejora la cognición y el comportamiento en los pacientes sometidos a cirugía.

Podemos concluir que desde el año 2013 existe un incremento paulatino de cirugía para el control de epilepsia refractaria con el uso de neuronavegación como ayuda en el desarrollo de las cirugías; el uso de este recurso en el pre y trans quirúrgico es de utilidad ya que disminuye el riesgo de la presencia de complicaciones trans y posquirúrgicas asociadas al procedimiento, se disminuye el tiempo quirúrgico, la cantidad de sangrado e incluso los días de hospitalización. A pesar de que la realización de cirugía de epilepsia con el uso de neuronavegación se ha incrementado, continúa siendo subutilizada para el tratamiento de epilepsia refractaria.

Recomendaciones

Es necesario realizar capacitaciones en el uso de neuronavegación para la planificación y desarrollo de cirugías para el control de epilepsia refractaria. Es imprescindible establecer protocolos de diagnóstico, evaluación y manejo de pacientes con epilepsia refractaria, así como diseñar un protocolo de uso de la neuronavegación en la planeación prequirúrgica y su uso durante el desarrollo de la cirugía de epilepsia. La cirugía con el uso de neuronavegación como tratamiento de epilepsia refractaria debería ser considerada dentro del manejo inicial para lograr un mejor control de las crisis epilépticas.

Referencias

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. junio de 1993;34(3):453-68.

2. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*. abril de 2003;16(2):165-70.
3. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. octubre de 2004;75(10):1376-81.
4. 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). *Neurol Barc Spain*. octubre de 2012;27(8):481-90.
5. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Drug-resistant epilepsy: definition and treatment alternatives. *Neurol Barc Spain*. septiembre de 2015;30(7):439-46.
6. Pittau F, Grouiller F, Spinelli L, Seeck M, Michel CM, Vuilliamoz S. The role of functional neuroimaging in pre-surgical epilepsy evaluation. *Front Neurol*. 2014;5:31.
7. Sillanpää M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med*. 23 de diciembre de 2010;363(26):2522-9.
8. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WFJ, Sander JW, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 15 de octubre de 2011;378(9800):1388-95.
9. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain J Neurol*. septiembre de 2001;124(Pt 9):1683-700.
10. Duncan JS, Winston GP, Koepp MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol*. abril de 2016;15(4):420-33.
11. Valencia Calderón C, Castro Cevallos A, Calderón Valdiviezo A, Escobar Dávila R, Parra Rosales F, Quispe Alcocer J, et al. [Neuronavigation in the surgical planning of callosotomy]. *Neurocir Astur Spain*. agosto de 2016;27(4):186-93.
12. Gerard IJ, Kersten-Oertel M, Petrecca K, Sirhan D, Hall JA, Collins DL. Brain shift in neuronavigation of brain tumors: A review. *Med Image Anal*. enero de 2017;35:403-20.
13. Aberastury M, Comas B, García M, Besocke A, Ciruolo C, Agosta G, et al. Epilepsy surgery in children and adolescents: Report on 43 cases. *Arch Argent Pediatr*. 1 de octubre de 2016;114(5):458-63.
14. Sommer B, Roessler K, Rampp S, Hamer HM, Blumcke I, Stefan H, et al. Magnetoencephalography-guided surgery in frontal lobe epilepsy using neuronavigation and intraoperative MR imaging. *Epilepsy Res*. octubre de 2016;126:26-36.
15. Kumar A, Chandra PS, Sharma BS, Garg A, Rath GK, Bithal PK, et al. The role of neuronavigation-guided functional MRI and diffusion tensor tractography along with cortical stimulation in patients with eloquent cortex lesions. *Br J Neurosurg*. abril de 2014;28(2):226-33.
16. Sommer B, Wimmer C, Coras R, Blumcke I, Lorber B, Hamer HM, et al. Resection of cerebral gangliogliomas causing drug-resistant epilepsy: short- and long-term outcomes using intraoperative MRI and neuronavigation. *Neurosurg Focus*. enero de 2015;38(1):E5.
17. Sommer B, Roessler K, Rampp S, Hamer HM, Blumcke I, Stefan H, et al. Magnetoencephalography-guided surgery in frontal lobe epilepsy using neuronavigation and intraoperative MR imaging. *Epilepsy Res*. octubre de 2016;126:26-36.
18. Roessler K, Sommer B, Merkel A, Rampp S, Gollwitzer S, Hamer HM, et al. A Frameless Stereotactic Implantation Technique for Depth Electrodes in Refractory Epilepsy Using Intraoperative Magnetic Resonance Imaging. *World Neurosurg*. octubre de 2016;94:206-10.
19. Sonvenso DK, Itikawa EN, Santos MV, Santos LA, Trevisan AC, Bianchin MM, et al. Systematic review of the efficacy in seizure control and safety of neuronavigation in epilepsy surgery: The need for well-designed prospective studies. *Seizure*. septiembre de 2015;31:99-107.
20. Kishima H, Kato A, Oshino S, Tani N, Maruo T, Khoo HM, et al. Navigation-assisted trans-inferotemporal cortex selective amygdalohippocampectomy for mesial temporal lobe epilepsy; preserving the temporal stem. *Neurol Res*. marzo de 2017;39(3):223-30.
21. Delev D, Quesada CM, Grote A, Boström JP, Elger C, Vatter H, et al. A multimodal concept for invasive diagnostics and surgery based on neuronavigated voxel-based morphometric MRI postprocessing data in previously nonlesional epilepsy. *J Neurosurg*. 16 de junio de 2017;1-9.

Características Clínicas del Síndrome de Guillain-Barré en Relación a Chikungunya Y Zika: Revisión Sistemática.

Clinical Manifestations Of Guillain-Barre Syndrome And Its Relation To Chikungunya And Zika.

Julie Andrea Benavides-Melo,¹ Gerson Javier Rodríguez-Angulo,² Carol Yovanna Rosero Galindo,³ Franco Andrés Montenegro-Coral,⁴ Nubia Judith Lucero Coral,⁵ Viviana Alexandra Martínez-Villota,⁶ Silvio Germán Chaves-Huertas⁷

Resumen

En los últimos cinco años se han registrado en el mundo diversos casos de infecciones por zika y chikungunya simultáneos al incremento de los casos de Síndrome de Guillain-Barré, que han mostrado una relación causal potencial que aún no es del todo clara. Objetivo: Describir las manifestaciones clínicas del Síndrome de Guillain-Barré (SGB) y su relación con las infecciones por zika y chikungunya, de acuerdo a la literatura científica. Metodología: Se utilizaron las bases de datos PubMed y ScienceDirect para llevar a cabo la búsqueda para el periodo 2014-2016 con las palabras clave: zika, chikungunya y Guillain-Barre Syndrome; se incluyeron artículos en inglés y español. Resultados: Se encontraron 35 artículos: uno del 2014, dos del 2015 y 32 del 2016. Conclusión: Las variaciones en las características clínicas y el incremento en la incidencia de SGB ante la presencia de zika y chikungunya, resaltan la necesidad de realizar vigilancia a estas infecciones y de realizar estudios analíticos para determinar la asociación entre los arbovirus con diferentes alteraciones neurológicas.

Palabras clave: Síndrome de Guillain-Barré, Arbovirus, Infecciones por Arbovirus

Abstract

In the last five years, there have been several cases of zika and chikungunya infections in the world, simultaneous with the increase in cases of Guillain-Barre syndrome, which have shown a potential causal relationship that is still not entirely clear. Objective: To describe the main clinical manifestations of Guillain-Barre syndrome in relation to chikungunya and zika, according to scientific literature. Methods: The databases PubMed and ScienceDirect were used to perform the search for the period 2014-2016 using with the keywords: zika, chikungunya and Guillain-Barre Syndrome; articles in English and Spanish were included. Results: 35 articles were found, one for the year 2014, two for 2015 and 32 for 2016. Conclusion: Variations in clinical characteristics and the increased incidence of GBS in the presence of zika and chikungunya, highlight the need to monitor these infections and perform analytic studies to determine the association between arboviruses and different neurological alterations.

Keywords: Guillain-Barre Syndrome, Arboviruses, Arbovirus Infections

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

¹Bióloga, MSc. Epidemiología clínica. Profesora Investigadora Programa de Medicina. Grupo Interdisciplinario de Investigación en salud-Enfermedad (GIISE). Universidad Cooperativa de Colombia sede Pasto (Colombia).

²Estudiante de Medicina. Universidad Cooperativa de Colombia sede Pasto (Colombia)

³Bióloga, PhD. Genética. Profesora Investigadora Programa de Medicina. Grupo Interdisciplinario de Investigación en salud-Enfermedad (GIISE). Universidad Cooperativa de Colombia sede Pasto (Colombia).

⁴Biólogo, MSc. Epidemiología. Profesor Investigador Programa de Medicina. Grupo Interdisciplinario de Investigación en salud-Enfermedad (GIISE). Universidad Cooperativa de Colombia sede Pasto (Colombia).

⁵Médico. Coordinadora Docencia e Investigación Hospital Universitario Departamental de Nariño (HUDN). Pasto (Colombia).

⁶Neuróloga. Hospital Universitario Departamental de Nariño (HUDN). Pasto (Colombia).

⁷Neurólogo. Fundación Hospital San Pedro (FHSP). Pasto (Colombia).

Correspondencia:

Julie Andrea Benavides-Melo
Calle 18 No. 47 – 150 Torobajo
Universidad Cooperativa de Colombia sede Pasto
Pasto, Nariño, Colombia
E-mail: julieandrea111@gmail.com

Introducción

El Síndrome de Guillain Barre (SGB) es una poli-neuropatía desmielinizante inflamatoria aguda idiopática de etiología autoinmune, caracterizado por debilidad muscular y arreflexia. Se presume que un organismo infeccioso induce la respuesta inmunológica (generalmente VIH, dengue, gripe) y con menos frecuencia por la vacunación, aunque en los últimos años ha tenido un incremento en la incidencia, que se le atribuye al virus del zika (ZIKV) y al chikungunya.¹⁻³ Si el paciente no es tratado oportunamente puede desarrollar diversas complicaciones, que lo llevan a la postración e incluso a la muerte; por tanto, en cuanto se sospeche un SGB, se debe hospitalizar al paciente para vigilar y prevenir posibles complicaciones tromboembólicas y, si es necesario, para trasladarlo a una unidad de cuidados intensivos.

El diagnóstico de SGB se basa en criterios clínicos, modificaciones del líquido cefalorraquídeo y anomalías electrofisiológicas.⁴ Se estima que su incidencia anual oscila entre 1 y 3 casos por 100.000 habitantes por año, de los cuales la mayoría tienden a ser hombres; además afecta a todas las personas sin distinción de edad, aunque se presenta un pico de incidencia máxima entre la quinta y la séptima década de la vida.^{5,6} En Colombia, desde el inicio de la vigilancia intensificada del síndrome neurológico en diciembre de 2015 hasta la semana epidemiológica #10 de 2016, se reportaron 258 casos de SGB (cuando en promedio se registran 242 casos anuales, aproximadamente 5 semanales), de éstos, el 7% fueron analizados para determinar la infección por ZIKV.^{7,8} En Nariño, hasta la semana epidemiológica #11 del año 2016, se han reportado 39 casos de Zika (13 confirmados por laboratorio, 14 sospechosos por clínica y 12 sin confirmación diagnóstica), donde el municipio con el mayor reporte es Tumaco, seguido por Taminango y El Charco.⁹

Por lo general el curso clínico es favorable y el paciente puede recuperarse completamente (luego de semanas o meses), sin embargo, después del primer año las expectativas disminuyen en el 15% de los casos.¹⁰ En este sentido, el pronóstico es negativo cuando se presentan algunas manifestaciones como la rapidez en la instauración de los síntomas, el compromiso respiratorio y la alteración del X par; así, los casos mortales se caracterizan por parálisis de los músculos de la respiración, bronconeumonía severa, infartos pulmonares, colapso pulmonar, edema cerebral, neumonías y atelectasias.¹¹ Entre el 3,5% y el 12% de los pacientes fallece a causa de complicaciones durante la fase aguda.⁵ Es por esto que el diagnóstico y el tratamiento temprano del SGB son de vital importancia para reducir la morbimortalidad.¹² Un mayor conocimiento de sus manifestaciones clínicas previas y posteriores, puede ser de utilidad para tomar medidas enfocadas a la prevención primaria, secundaria y terciaria. Por tanto, cabe resaltar que el Ministerio de

Salud y Protección Social de Colombia, manifestó en el 2016 que la vigilancia de casos de SGB se debe estandarizar y mejorar, especialmente en zonas de alto riesgo debido a la transmisión del ZIKV;⁵ además, estableció que se debe “garantizar el estudio y la atención integral ante casos de SGB, sin distinción del nivel de atención,”¹³ más aún cuando se ha reportado la presencia del síndrome al tercer día posterior a la infección con ZIKV,^{13,14} también posterior al diagnóstico de Chikungunya¹⁴ e incluso por la Enfermedad de Chagas.¹⁵

A través de esta revisión sistemática se pretendió conocer las características clínicas de pacientes con síndrome de Guillain-Barré en relación al chikungunya y al zika, para lo cual se revisaron artículos científicos en bases de datos reconocidas.

Metodología

Se realizó una revisión de literatura científica en las bases de datos PubMed y ScienceDirect, para lo cual se utilizaron las palabras clave: zika, chikungunya y Guillain-Barre Syndrome. Se incluyeron artículos en inglés y español y aquellos relacionados con el tema que se encontraban en las referencias de los previamente incluidos; se excluyeron los artículos que mencionaban al zika y al chikungunya de manera independiente sin relación con el SGB, tampoco se tuvieron en cuenta aquellos artículos a los cuales no fue posible acceder al texto completo. El filtro se realizó en primer lugar por título, luego por abstract o resumen y finalmente por contenido del artículo.

Resultados

Una vez aplicados los filtros se contó con un total de 35 artículos (Figura 1). De los artículos la gran mayoría se publicó en 2016, debido fundamentalmente al incremento de la incidencia de enfermedades como el zika y el chikungunya en ese año (Tabla 1).

En 2016 se evidenció el incremento en la incidencia de SGB en los países con transmisión local del virus zika y chikungunya. Aunque en términos generales el SGB se reconoce como un trastorno autoinmune post-infeccioso, caracterizado por debilidad de las extremidades con flaccidez bilateral atribuible al daño del nervio periférico, además por la presencia de hipo o arreflexia, parestias en miembros inferiores, debilidad muscular, mialgias y parálisis facial periférica como las más comunes; se pudo apreciar que en cuanto a la clínica, los pacientes presentan SGB alrededor de 7 días después de la confirmación de laboratorio de infección con el virus del zika (ZIKV) o chikungunya. Por su parte, la infección por ZIKV se caracterizó por causar una enfermedad leve que presenta fiebre, dolor de cabeza, erupción cutánea, artralgia y conjuntivitis, con asociación con SGB y otras patologías del sistema nervioso como meningoencefalitis, neuritis óptica, retinitis y microcefalia.

Tabla 1. Listado de artículos incluidos en la revisión que cumplieron los criterios de selección

Base De Datos	Título	Año	Referencia
PubMed	Zika Virus: the Latest Newcomer	2016	(16)
	Mapping global environmental suitability for Zika virus	2016	(17)
ScienceDirect	Zika Virus: A Review to Clinicians	2015	(18)
	La infección por virus Zika: una nueva emergencia de salud pública con gran impacto mediático	2016	(19)
	Zika virus infection, transmission, associated neurological disorders and birth abnormalities: A review of progress in research, priorities and knowledge gaps	2016	(20)
	Severe manifestations of chikungunya virus in critically ill patients during the 2013–2014 Caribbean outbreak	2016	(21)
	Spread of Zika virus: The key role of mosquito vector control	2016	(22)
	Rapid molecular diagnostic test for Zika virus with low demands on sample preparation and instrumentation	2016	(23)
	Zika threatens to become a huge worldwide pandemic	2016	(24)
	Assessing Seasonal Risks for the Introduction and Mosquito-borne Spread of Zika Virus in Europe	2016	(25)
	A theoretical estimate of the risk of microcephaly during pregnancy with Zika virus infection	2016	(26)
	The When and the Where of Zika Epidemic Potential in Europe – An Evidence Base for Public Health Preparedness	2016	(27)
	Mapping Zika in municipalities of one coastal department of Colombia (Sucre) using geographic information systems during the 2015–2016 outbreak: implications for public health and travel advice	2016	(28)
	Zika virus infection the next wave after dengue?	2016	(29)
	Immunological evidence of Zika virus transmission in Thailand	2016	(30)
	Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil	2016	(31)
	Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: a review of literature and Brazilian data	2016	(32)
	Why Zika virus infection has become a public health concern?	2016	(33)
	Rapid Spread of Zika Virus in The Americas – Implications for Public Health Preparedness for Mass Gatherings at the 2016 Brazil Olympic	2016	(34)
	Three atypical lethal cases associated with acute Zika virus infection in Suriname	2016	(35)
	Chikungunya fever: current status in Mexico	2016	(36)
	Zika virus: A call to action for physicians in the era of climate change	2016	(37)
	Zika: As an emergent epidemic	2016	(38)
	The ever changing landscape of Zika virus infection. Learning on the fly	2016	(39)
	A new reportable disease is born: Taiwan Centers for Disease Control's response to emerging Zika virus infection	2016	(40)
	Wolbachia Blocks Currently Circulating Zika Virus Isolates in Brazilian Aedes aegypti Mosquitoes	2016	(41)
	Zika virus is arriving at the American continent	2016	(42)
	Zika virus infection, a new public health challenge	2016	(43)
	Microcephaly and Zika virus	2016	(44)
	Zika Virus: More Questions Than Answers	2016	(45)
Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area	2014	(46)	
Otras referencias	Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia	2015	(47)
	Nanoparticles for mosquito control: Challenges and constraints	2016	(48)
	More than one rabbit out of the hat: Radiation, transgenic and symbiont-based approaches for sustainable management of mosquito and tsetse fly populations	2016	(49)
	Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome – case report, French Polynesia, December 2013	2014	(50)

Fuente: Este estudio.

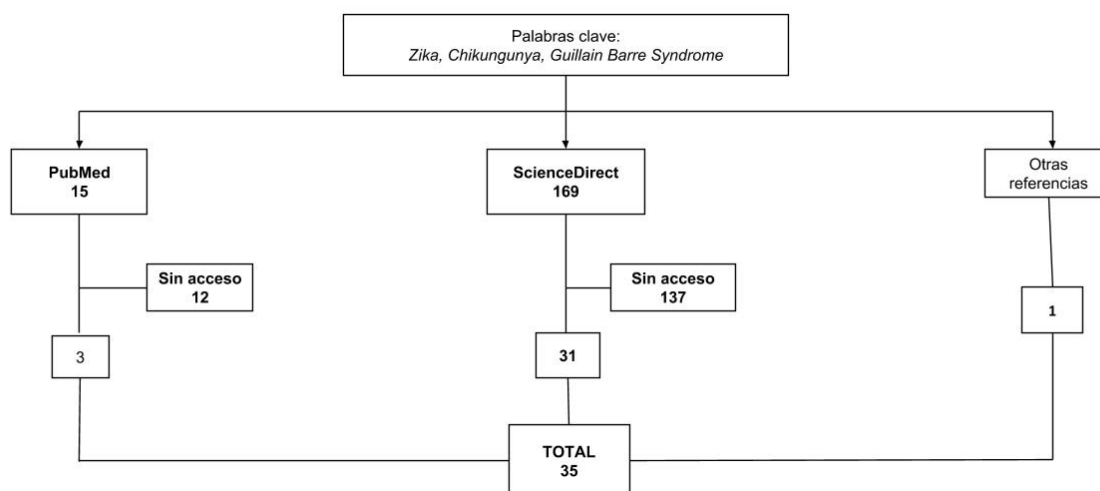


Figura 1. Revisión sistemática. Flujograma.

Discusión

El SGB se considera una neuropatía periférica mediada inmunológicamente, que se manifiesta posteriormente a un suceso que con frecuencia puede ser infeccioso.⁵¹ Es por esto que se estudió la relación de este síndrome con los arbovirus chikungunya y zika, teniendo en cuenta el incremento en la incidencia de casos de SGB en las Américas,⁵² especialmente en aquellos países donde se han presentado casos de estas arbovirosis.

Las características clínicas del SGB están relacionadas con su fisiopatología. Algunos artículos mencionan síntomas como visión borrosa, sialorrea, ausencia temporal de la respiración y dificultad para deglutir. Una vez que el paciente ha desencadenado sintomatología que afecta al sistema nervioso, puede tener complicaciones que pueden llevar a la muerte, tales como distress respiratorio agudo, neumonía nosocomial, broncoaspiración, paro cardíaco inexplicable, TEP.⁵¹ Además de la relación con los virus de zika y chikungunya, también se encuentran microorganismos *Campilobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae* y Citomegalovirus.⁵³

La sintomatología parece variar, especialmente si se liga con el ZIKV (más leve), lo cual puede relacionarse con el efecto del virus sobre el tejido afectado en conjunto con otros factores intrínsecos del paciente como su respuesta inmunológica. Para el caso del chikungunya, además del SGB se ha encontrado relación con meningoencefalitis, convulsiones, encefalopatía, síndrome cerebeloso y parálisis.⁵⁴

Conclusiones

El riesgo de padecer SGB en pacientes con zika y chikungunya, así como las variaciones en la clínica y las condiciones sociodemográficas que influyen en su pronóstico, indican la necesidad de realizar vigilancia a estas arbovirosis y las afecciones neurológicas que desencadenan, lo cual debe mantenerse en el tiempo (no sólo en la fase epidémica) debido a que la transmisión va ligada a los fenómenos ambientales.

Referencias

1. Ruga M, Padrón A, R. B. Síndrome de Guillain Barré. *Rev Cubana Med Milit.* 2003;32(2):137-42.
2. OMS. Síndrome de Guillain-Barré. Nota descriptiva. 2016 [05/04/2016]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/guillain-barre-syndrome/es/>
3. Zuluaga M, D. V. El virus Chikungunya en Colombia: aspectos clínicos y epidemiológicos y revisión de la literatura. *IATREIA.* 2016;29(1):65-74.
4. Lalu T, Adams D. Síndrome de Guillain-Barré. *EMC-Tratado de Medicina.* 2001;5(1):1-4.
5. Social MdSyP. 3ra. Reunión de evaluación de riesgo de síndrome neurológico y defectos congénitos asociados a infección por virus Zika en Colombia [06/04/2016]; Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/VSP/reunion-febrero05-2016.pdf>.
6. Montes S, Victorero A. Síndrome de Guillain-Barré. *Rev Ciencias Médicas.* 2014;18(2):275-83.
7. OMS. Síndrome de Guillain-Barré – Colombia y Venezuela. Brote epidémico. 12 de Febrero de 2016. 2016 [05/04/2016]; Available from: <http://www.who.int/csr/don/12-february-2016-gbs-colombia-venezuela/es/>
8. OPS-OMS. Zika - Actualización epidemiológica - 31 de marzo de 2016. Virus del Zika - Incidencia y tendencia. 2016 [06/04/2016]; Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599:zika-epidemiological-updates&Itemid=41691&lang=es.
9. IDSN. Boletín epidemiológico. Zika. Marzo 28 de 2016. 2016 [05/04/2016]; Available from: <http://www.idsn.gov.co/index.php/subdireccion-de-salud-publica/epidemiologia/boletin-epidemiologico/2625-zika-boletin-a-28-de-marzo-de-2016>.
10. Gómez A, Moreno C. Síndrome Guillain-Barré en UCI. [06/04/2016]; Available from: <http://www.acnweb.org/guia/g6cap8.pdf>.
11. Palacios E. Síndrome de Guillain-Barré. Estudio clínico de 339 pacientes. *Acta Médica Colombiana.* 1982;7(2):69-79.
12. Cibilis L, Cerisola A, Capote G, Ferreira C, Rodríguez N. Síndrome de Guillain-Barré. Experiencia de doce años. *Arch Pediatr Urug.* 2015;86(3):176-86.
13. Social MdSyP. Lineamientos para la gestión de los planes de contingencia para fiebre Zika y atención clínica en embarazadas con infección por ZIKV y pacientes con complicaciones neurológicas y recomendaciones especiales. Actualización de la circular 043 de 2015. 07 de Enero de 2016. 2016 [06/04/2016]; Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/Biblioteca-Digital/RIDE/DE/DIJ/Circular-02-de-2016.pdf>
14. Villamil-Gómez W, Silvera L, Páez-Castellanos J, Rodríguez-Morales A. Síndrome de Guillain-Barré post-infección por Chikungunya: un caso en Colombia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2016;34(2):140-1.
15. Hernández-Beltrán N, Rodríguez J, Mantilla F. Síndrome de Guillain-Barré en un paciente con enfermedad de Chagas aguda. *Infectio* 2015. 2015;19(4):172-4.
16. Saiz JC, Vazquez-Calvo A, Blazquez AB, Merino-Ramos T, Escribano-Romero E, Martín-Acebes MA. Zika Virus: the Latest Newcomer. *Front Microbiol.* 2016;7:496.

17. Messina JP, Kraemer MU, Brady OJ, Pigott DM, Shearer FM, Weiss DJ, et al. Mapping global environmental suitability for Zika virus. *Elife*. 2016 Apr 19;5.
18. Pinto Junior VL, Luz K, Parreira R, Ferrinho P. [Zika Virus: A Review to Clinicians]. *Acta Med Port*. 2015 Nov-Dec;28(6):760-5.
19. Cayla JA, Dominguez A, Rodriguez Valin E, de Ory F, Vazquez A, Fortuny C. [Zika virus infection: a new public health emergency with great media impact]. *Gac Sanit*. 2016 Nov - Dec;30(6):468-71.
20. Gebre Y, Forbes N, Gebre T. Zika virus infection, transmission, associated neurological disorders and birth abnormalities: A review of progress in research, priorities and knowledge gaps. *Asian Pac J Trop Biomed* 2016;6:815-24.
21. Crosby L, Perreau C, Madeux B, Cossic J, Armand C, Herrmann-Storke C, et al. Severe manifestations of chikungunya virus in critically ill patients during the 2013-2014 Caribbean outbreak. *Int J Infect Dis*. 2016 Jul;48:78-80.
22. Benelli G, Lo Iacono A, Canale A, Mehlhorn H. Mosquito vectors and the spread of cancer: an overlooked connection? *Parasitol Res*. 2016 Jun;115(6):2131-7.
23. Eboigbodin KE, Brummer M, Ojalehto T, Hoser M. Rapid molecular diagnostic test for Zika virus with low demands on sample preparation and instrumentation. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Dec;86(4):369-71.
24. Troncoso A. Zika threatens to become a huge worldwide pandemic. *Asian Pac J Trop Biomed* 2016;6:520-7.
25. Rocklov J, Quam MB, Sudre B, German M, Kraemer MUG, Brady O, et al. Assessing Seasonal Risks for the Introduction and Mosquito-borne Spread of Zika Virus in Europe. *EBioMedicine*. 2016 Jul;9:250-6.
26. Nishiura H, Mizumoto K, Rock KS, Yasuda Y, Kinoshita R, Miyamatsu Y. A theoretical estimate of the risk of microcephaly during pregnancy with Zika virus infection. *Epidemics*. 2016 Jun;15:66-70.
27. Paul RE. The When and the Where of Zika Epidemic Potential in Europe - An Evidence Base for Public Health Preparedness. *EBioMedicine*. 2016 Jul;9:17-8.
28. Rodriguez-Morales A, Patiño-Cadavid L, Lozada-Riascos C, Villamil-Gómez W. Mapping Zika in municipalities of one coastal department of Colombia (Sucre) using geographic information systems during the 2015–2016 outbreak: implications for public health and travel advice. *Int J Infect Dis*. 2016;48:70-2.
29. Wong SS, Poon RW, Wong SC. Zika virus infection-the next wave after dengue? *J Formos Med Assoc*. 2016 Apr;115(4):226-42.
30. Wikan N, Suputtamongkol Y, Yoksan S, Smith DR, Auewarakul P. Immunological evidence of Zika virus transmission in Thailand. *Asian Pac J Trop Med*. 2016 Feb;9(2):141-4.
31. Nunes ML, Carlini CR, Marinowic D, Neto FK, Fiori HH, Scotta MC, et al. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2016 May-Jun;92(3):230-40.
32. De Carvalho NS, De Carvalho BF, Fugaca CA, Doris B, Biscaia ES. Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: a review of literature and Brazilian data. *Braz J Infect Dis*. 2016 May-Jun;20(3):282-9.
33. Chen HL, Tang RB. Why Zika virus infection has become a public health concern? *J Chin Med Assoc*. 2016 Apr;79(4):174-8.
34. Petersen E, Wilson ME, Touch S, McCloskey B, Mwaba P, Bates M, et al. Rapid Spread of Zika Virus in The Americas--Implications for Public Health Preparedness for Mass Gatherings at the 2016 Brazil Olympic Games. *Int J Infect Dis*. 2016 Mar;44:11-5.
35. Zonneveld R, Roosblad J, Staveren JW, Wilschut JC, Vreden SG, Codrington J. Three atypical lethal cases associated with acute Zika virus infection in Suriname. *IDCases*. 2016;5:49-53.
36. Nava-Frias M, Searcy-Pavía R, Juárez-Contreras C, Valencia-Bautista A. Chikungunya fever: current status in Mexico. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2016;73(2):67-74.
37. Yang YT, Sarfaty M. Zika virus: A call to action for physicians in the era of climate change. *Prev Med Rep*. 2016 Dec;4:444-6.
38. Wahid B, Ali A, Rafique S, Idrees M. Zika: As an emergent epidemic. *Asian Pac J Trop Med*. 2016 Aug;9(8):723-9.
39. Torres JR, Murillo J, Bofill L. The ever changing landscape of Zika virus infection. Learning on the fly. *Int J Infect Dis*. 2016 Oct;51:123-6.
40. Huang AS, Shu PY, Yang CH. A new reportable disease is born: Taiwan Centers for Disease Control's response to emerging Zika virus infection. *J Formos Med Assoc*. 2016 Apr;115(4):223-5.
41. Dutra HL, Rocha MN, Dias FB, Mansur SB, Caragata EP, Moreira LA. Wolbachia Blocks Currently Circulating Zika Virus Isolates in Brazilian *Aedes aegypti* Mosquitoes. *Cell Host Microbe*. 2016 Jun 8;19(6):771-4.
42. Levy-Blitchtein S, Del Valle-Mendoza J. Zika virus is arriving at the American continent. *Asian Pac J Trop Med*. 2016 Oct;9(10):1019-21.
43. Campos GC, Sardi SI, Sarno M, Brites C. Zika virus infection, a new public health challenge. *Braz J Infect Dis*. 2016 May-Jun;20(3):227-8.

44. de Oliveira CS, da Costa Vasconcelos PF. Microcephaly and Zika virus. *J Pediatr (Rio J)*. 2016 Mar-Apr;92(2):103-5.
45. Maestre AM, Caplivski D, Fernandez-Sesma A. Zika Virus: More Questions Than Answers. *EBio-Medicine*. 2016 Mar;5:2-3.
46. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Oct;20(10):O595-6.
47. Cortés J, Romero-Moreno L, Aguirre-León C, Pinzón-Lozano L, Cuervo S. Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia. *Infectio*. 2016;98:1-14.
48. Benelli G, Caselli A, Canale A. Nanoparticles for mosquito control: Challenges and constraints. *Journal of King Saud University – Science*. 2017;29:424-35.
49. Bourtzis K, Lees RS, Hendrichs J, Vreysen MJ. More than one rabbit out of the hat: Radiation, transgenic and symbiont-based approaches for sustainable management of mosquito and tsetse fly populations. *Acta Trop*. 2016 May;157:115-30.
50. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lestere S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill*. 2014 Mar 6;19(9).
51. Acosta M, Cañizá M, Romano M, Araujo E. Síndrome de Guillain-Barré. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*. 2007;168:15-18
52. WHO. Zika virus microcephaly and Guillain-Barre syndrome. Situation report. 26/Feb/2016. Available from: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report-26-02-2016.pdf>
53. Piñol-Ripoll G, Larrodé P, Garcés-Redondo M, De la Puerta I, Íñiguez C. Características del síndrome de Guillain-Barré en el área III de salud de la Comunidad Autónoma de Aragón. *An. Med. Interna (Madrid)*. 2008;25(3)
54. Zuluaga M, Vanegas D. El virus Chikungunya en Colombia: aspectos clínicos y epidemiológicos y revisión de la literatura. *Iatreia*. 2016;29(1)

Anticoagulación en Pacientes con Injuria Traumática Cerebral: Revisión Narrativa.

Anticoagulation In Patients With Traumatic Brain Injury: Narrative Review.

Mario Contreras-Arrieta,^{1,2} María Morales-Núñez,^{1,2} Héctor Bedoya-Orozco,^{1,2} Loraine Quintana-Pájaro,^{1,2}
María Fernanda Fontalvo-Mendoza,^{1,2} Luis Rafael Moscote-Salazar^{2,3,4}

Resumen

Los pacientes que reciben anticoagulación y que presentan lesiones traumáticas craneales están en riesgo aumentado de presentar fenómenos hemorrágicos a nivel intracraneal. La mortalidad en esta clase de pacientes es elevada lo que los convierte en una población que amerita un cuidadoso abordaje y seguimiento. Usualmente los pacientes que observamos en servicios de urgencia son traumas craneales leves pero la evolución del paciente anticoagulado en algunos casos es impredecible. Actualmente, han sido publicados diversos estudios con relación a anticoagulación y lesión traumática cerebral. Presentamos una concisa revisión de la literatura enfocada a médicos neurólogos y neurocirujanos.

Palabras clave: Anticoagulación, trauma craneal, neurotrauma.

Abstract

Patients receiving anticoagulation and those with traumatic cranial lesions are at increased risk of hemorrhagic phenomena at the intracranial level. Mortality in this class of patients is high, which makes them a population that deserves a careful approach and follow-up. Usually the patients we observe in emergency services are mild cranial traumas but the evolution of the anticoagulated patient in some cases is unpredictable. Currently, several studies have been published in relation to anticoagulation and traumatic brain injury. We present a concise review of the literature focused on neurologists and neurosurgeons.

Keywords: Anticoagulation, cranial trauma, neurotrauma.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

Introducción

El trauma craneoencefálico (TCE) es definido como una alteración en la función cerebral, u otra evidencia de patología cerebral causada por una fuerza externa.¹ Este desorden neurológico genera un amplio y creciente impacto en los sistemas de salud; en Estados Unidos, se estima posee una incidencia de 1.7 millones de casos anuales causando 1.365.000 visitas a los departamentos de emergencia y causando 52.000 muertes anualmente;² en Europa la tasa de incidencia es de 262: 100.000 con una tasa de mortalidad promedio de 10.5: 100.000 habitantes.³ En países de bajo y mediano ingreso la incidencia de TCE ha aumentado en relación a el uso de vehículos motorizados y a los accidentes de tránsito;⁴ mientras que en países de alto ingreso la incidencia ha aumentado en los adultos mayores comportamiento esperado de poblaciones con demografía con tendencia al envejecimiento;⁵ incluso

alrededor de la mitad de los pacientes tienen al momento de la lesión tienen más de 50 años.⁶

Posterior a un TCE el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV) y accidentes cerebrovasculares (ACV) aumenta de manera substancial debido a la prolongada inmovilización y al estado de hipercoagulabilidad;⁷⁻⁹ la incidencia de TEV puede encontrarse hasta en un 54% de los pacientes con TCE severo sin profilaxis mecánica o farmacológica.⁹ Sin embargo, la aplicación del tratamiento profiláctico con anticoagulantes es complicada debido a la posibilidad de exacerbar el sangrado en los pacientes traumáticos,¹⁰ además del riesgo de hemorragia intracraneal y de sangrado sistémico posterior a la implementación del tratamiento anticoagulante en los pacientes con TCE.¹¹ La situación de los pacientes ancianos tiende a complicarse debido a tiene mayor número de enfermedades concomitantes y por lo tanto mayor consumo de medicamentos que

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

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

³Cartagena Neurotrauma Research Group, Cartagena de Indias, Colombia

⁴Médico. Especialista en Neurocirugía. Facultad de Medicina – Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Bolívar

Correspondencia:

Dr. Luis Rafael Moscote Salazar.

Universidad de Cartagena.

Cartagena de Indias, Bolívar.

E-mail: mineurocirujano@aol.com

podrían incrementar el riesgo de sangrado; terapias anti-coagulantes de larga duración son frecuentemente prescritas a pacientes ancianos por comorbilidades como fibrilación auricular o enfermedades valvulares cardíacas^{12,13} y han demostrado ser un factor de riesgo independiente para hemorragia cerebral inmediata y tardía en pacientes con TCE.^{14,15} El tratamiento anticoagulante puede entonces disminuir el riesgo de eventos tromboticos posterior a un TCE, pero se debe sopesar con el alto riesgo y potencial de sangrado en particular de hemorragia intracraneal.

Fisiopatología de la Coagulopatía

La coagulopatía es un fenómeno que se vuelve de común presentación en los pacientes con TCE, con cifras de hasta dos tercios de los pacientes con TCE severo presentando pruebas convencionales de coagulación a su entrada a la sala de emergencias.^{16,17} Al referirnos a una coagulopatía, esta puede denotar tanto la hipocoagulopatía que está asociado con un tiempo de sangrado prolongado y progreso hemorrágico¹⁸ y a la hipercoagulopatía en la que se encuentra una tendencia protrombótica aumentada.^{19,20} Ambos estados pueden ocurrir luego de un TCE e incluso pueden presentarse de manera simultánea.²¹

La fuerza del impacto asociada a la causa del TCE puede causar daños en vasos tanto de gran como de pequeño calibre, originando como posibles resultados hemorragias extradurales, subdurales, subaracnoideas, intracerebrales o una combinación de estas;²¹ Daños con características más sutiles en la integridad de los vasos cerebrales en especial en la microvasculatura o la barrera hematoencefálica son comunes y resultan en el progreso de las lesiones hemorrágicas frecuentemente secundarias al TCE.²²

La compleja red molecular que implica el proceso de coagulación es la responsable de balancear la perfusión tisular con la respuesta hemostática frente a una hemorragia, a través de una compleja interacción entre el factor tisular (FT), las células endoteliales, plaquetas y factores de coagulación.²³ La pérdida del equilibrio en los factores de coagulación que están estrictamente regulados puede llevar a un estado de hipercoagulabilidad con el desarrollo de microtrombosis e isquemia o un estado de hipocoagulabilidad con posible progresión de las lesiones hemorrágicas.¹⁸

El curso clínico de la coagulopatía y aumento del sangrado posterior a un TCE se ha considerado como una situación que refleja la rápida progresión de un estado de hipercoagulabilidad a un estado de hipocoagulabilidad;²¹ la coagulopatía se desarrolla luego de que el FT de actividad procoagulante se libera en el cerebro dañado, gastando consecuentemente los factores de coagulación y dando lugar a la expansión de la hemorragia intracerebral.²¹ Los mecanismos fisiopatológicos propuestos para que se desencadene el trastorno hemostático luego de un trauma con o sin compromiso del cerebro, incluyen disfunción pla-

quetaria, anticoagulación endógena, activación endotelial, modificaciones en el fibrinógeno, inflamación e hiperfibrinólisis, sin una causalidad clara establecida.^{18,24-26}

Efectos directos de la lesión

Falla microvascular, disrupción de la BHE, progresión hemorrágica

La coagulopatía por sí sola da lugar el proceso hemorrágico en el cerebro en la ausencia de una injuria microvascular o falla en la BHE.²¹ Frente a una típica contusión cerebral, la ruptura de microvasos resulta, de manera inmediata en una contusión hemorrágica; por otro lado, en el área de penumbra a la lesión donde el efecto de la injuria es menor se activan procesos moleculares mecano-sensitivos principalmente en los microvasos, que activan cascadas que luego podrían llevar a una falla estructural tardía de los microvasos denominada contusión hemorrágica progresiva.²⁷⁻²⁸ Numerosas vías de señalización que incluyen integrinas, canales de hierro y factores de transcripción contribuyen a la alta sensibilidad mecánica del musculo liso vascular y del endotelio de los vasos cerebrales.²⁸ El intervalo entre la lesión inicial y el desarrollo de la hemorragia cerebral tardía podría tener una explicación molecular en los eventos transcripcionales que demoran horas en manifestar su efecto.²¹

Interacción plaquetas-endotelio y disfunción plaquetaria

El daño que se genera en la microvasculatura y la disrupción de la BHE incrementa la interacción entre las plaquetas y el endotelio dañado o la matriz subendotelial expuesta, dando lugar a la adhesión plaquetaria directa o a través de ligandos como el factor de Von Willebrand, activación plaquetaria y formación del tapón plaquetario en el sitio de la lesión.²⁹ Los conteos bajos de plaquetas y la disfunción plaquetaria parecen ser grandes contribuyentes en el desarrollo de la coagulopatía, condiciones que aumentan el riesgo de complicaciones por sangrado luego de un TCE;^{30,31} se ha encontrado conteos plaquetarios bajos y agregación plaquetaria espontánea en ausencia de sangrado incluso días después de la lesión inicial, lo cual pueden tener explicación en la hiperactividad plaquetaria en TCE.³² La hiperactividad plaquetaria con consumo plaquetario subsecuente puede resultar en una depleción plaquetaria secundaria con aumento del riesgo de sangrado.³¹ La disfunción plaquetaria se denota con la reducción de la capacidad de agonista de adenosin disfosfato (ADP) o ácido araquidónico (AA) para activar las plaquetas debido a la inhibición de los receptores de ADP y AA.³¹ Esta inhibición de los receptores se ha descrito como una característica común al fallo hemostático en TCE asilado en ausencia de shock, hipoperfusión o trauma multisistémico;³¹ este hallazgo indica entonces que el TCE por sí solo puede ser suficiente para inducir disfunción plaquetaria por mecanismos distintos a los hallados en trauma multisistémico o shock.²¹

La activación de vías inflamatorias secundarias al daño de tejido cerebral y de los vasos cerebrales por perturbación del endotelio y disfunción plaquetaria, parece agravar la coagulopatías al interactuar ambas vías a través de las vías del sistema de complemento, dando lugar a que la activación de un sistema amplifique la activación del otro.³³

Activación del FT

El FT cerebral está normalmente asilado mediante la BHE y por lo tanto no se encuentra saturado por el factor de coagulación VIIa.³⁴ Si este es expuesto a sangre o a plaquetas como resultado de la lesión de un vaso por desfragmentación por falla microvascular, el FT se une extensivamente al factor VIIa, activando así la vía extrínseca de la coagulación generando de esta manera trombina durante la fase inicial de coagulación y generando la subsecuente disfunción y desgaste plaquetario,^{31,35} así como coagulación intravascular diseminada que puede ocurrir en las primeras 6 horas posteriores al TCE caracterizada por la activación de la cascada de la coagulación que resulta en el depósito de fibrina, microtrombosis intravascular, potencialmente infarto cerebral postraumático,^{19,20} así como el aumento del consumo de los factores de coagulación y plaquetas.¹⁸

Liberación del activador de plasminógeno endógeno

Mecanismos alternativos se han propuesto a la vía del FT; como lo es la liberación local de activador de plasminógeno endógeno tisular (tPA) y de activador de plasminógeno tipo urokinasa (uPA) del tejido cerebral posterior a una contusión³⁶ o disminución del inhibidor de alfa 2 plasmina con un incremento en la plasmina;¹⁸ siendo la plasmina el principal efector de la fibrinólisis. Recientemente también se ha sugerido a una falla fibrinolítica como otro mecanismo para la predisposición a un estado de hipercoagulabilidad en pacientes con TCE.³⁷

Efectos de la Hipoperfusión y el Shock

La activación endotelial y la inflamación son fenómenos que pueden ser desencadenados no solo por la lesión en el tejido y vasos cerebrales, sino también en presencia de hipoperfusión y shock.³⁸ Al estar presente TCE junto al shock puede resultar en una inmediata activación de las vías de coagulación con activación de la vía de proteína C dando lugar a la inhibición de los factores de coagulación Va y VIIa, hiperfibrinólisis e inflamación.¹⁸

Coagulopatía Iatrogenica

La resucitación hemostática con el uso libre de fluidos intravenosos promueve el desarrollo de coagulopatía iatrogenica por hemodilución e incrementa el riesgo de mortalidad al generar una triada consistente en coagulopatías, hipotermia y acidosis.³⁹ La hipotermia inhibe el inicio de la generación de trombina y la síntesis de fibrinógeno,⁴⁰ mientras que la acidosis altera la interacción de los factores de

coagulación con los fosfolípidos cargados negativamente en la superficie de las plaquetas activadas.⁴¹

Diagnóstico De Las Coagulopatías

Las coagulopatías son muy frecuentes en los pacientes luego de un trauma cerebral, esta entidad puede alterar el curso clínico y se asocia a un aumento en la morbi-mortalidad, puede presentarse de dos maneras: hipocoagulopatía asociada con un aumento de las lesiones hemorrágicas e hipercoagulopatía con incremento de protombosis.²¹ Anteriormente el trauma cerebral era más frecuente en la población joven, sin embargo en la actualidad se presentan muchos casos en pacientes >50 años asociándose a mayores comorbilidades, incluidas la farmacoterapia con anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios.⁴²

Las coagulopatías pueden definirse como una alteración en los exámenes de coagulación rutinarios, tiempo de protrombina (TP) e INR, se presenta en un 60% de los pacientes con trauma cerebral moderado-severo y en <1% con trauma cerebral leve.⁴³ El diagnóstico de las coagulopatías se basa principalmente en los exámenes de coagulación rutinarios (TP >13 segundos, INR >1.2, TPT), los cuales son insuficientes para determinar los mecanismos hemostáticos que están fallando, como alteración en el número y función plaquetaria, además solo monitorean el inicio de la cascada de coagulación y un 4% de la hemostasia secundaria.²¹ Se considera que los análisis hemostáticos globales, como las pruebas viscoelásticas (tromboelastografía y tromboelastografía rotacional) son mejores para diagnosticar coagulopatías ya que brindan información sobre la hemostasia, cinética de la formación de coágulo, estabilidad del coágulo, fibrinólisis e inhibición plaquetaria.^{21,43} El fibrinógeno juega un rol importante en el diagnóstico de las coagulopatías, niveles por debajo de 2.0 g/L representa factor de riesgo para el desarrollo de hemorragia intracerebral.²¹ Por la importancia y el riesgo de morbimortalidad que presentan los pacientes con coagulopatías se hace necesario realizar un diagnóstico precoz para disminuir estas variables y mejorar la calidad de vida del paciente.

Anticoagulantes y Antiagregantes Plaquetarios Disponibles Para TCE

Los pacientes con trauma cerebral presentan alto riesgo de tromboembolismo venoso, Denson et al documentaron que aproximadamente el 25% de pacientes con TCE presentó TEV. En estos casos el uso de anticoagulantes profilácticos es un tema muy controvertido, debido a que al producir hipocoagulopatía aumentaría el riesgo de sangrado.¹⁰ Antes de enfocarnos en los tipos de antitrombóticos disponibles para TCE, debemos recalcar la importancia de diferenciar los anticoagulantes de los antiagregantes plaquetarios. Los anticoagulantes -como su nombre lo indica- son fármacos que impiden la formación de fac-

tores que intervienen en la cascada de coagulación. Entre estos encontramos como grupo principal a los antagonistas de la vitamina K; estos son fármacos que impiden su reducción disminuyendo su disponibilidad como cofactor en la síntesis de proteínas dependientes de vitamina K (factor II, VII, IX, X) y algunas proteínas anticoagulantes (proteína S y C).⁴⁴ Por otro lado, encontramos las heparinas; estas son anticoagulantes indirectos, es decir, su mecanismo de acción se basa en la unión con antitrombina III provocando un cambio estructural que aumenta la capacidad inhibitoria de los factores de coagulación IIa, Xa, IXa, XIa y XIIa; al producir inactivación de la trombina actúa previniendo la formación de fibrina y la agregación plaquetaria.⁴⁵

Algunos estudios se han enfocado en el uso de anticoagulantes como la warfarina, heparina de bajo peso molecular y heparina no fraccionada; una guía presentada en el año 2007 sobre la profilaxis de TEV en pacientes con trauma cerebral, indicaba que el uso de heparina de bajo peso molecular o bajas dosis de heparina no fraccionada combinada con profilaxis mecánica disminuía el riesgo de tromboembolismo venoso sin aumentar el riesgo de sangrado; sin embargo, esta guía no tenía en cuenta subgrupos de pacientes con trauma, por ejemplo los pacientes con consumo crónico de anticoagulantes lo cual es un factor desfavorable en la recuperación del paciente, debido a que se presenta un alto riesgo de hemorragias.⁴⁷

Un estudio realizado por Scudday et al, mostró que el uso profiláctico de antitrombóticos disminuyó los casos de tromboembolismo venoso, sin embargo aumentó la progresión de la hemorragia; otro estudio realizado por Dudley et al comparaba la eficacia del uso de antitrombóticos combinados con enoxaparina vs antitrombóticos con dalteparina para disminuir el riesgo de tromboembolismo venoso. No hubo diferencia significativa entre ambos para el desarrollo de TEV, sin embargo el uso de enoxaparina aumento la progresión de la hemorragia intracraneal.⁴

El uso de antiagregantes plaquetarios se da principalmente en la prevención primaria y secundaria de la trombosis arterial. Su mecanismo de acción se basa en: inhibir la activación plaquetaria por medio de las enzimas plaquetarias, inhibición de los receptores ADP e inhibición de las glicoproteínas que intervienen en la adhesión plaquetaria.⁴⁶ El uso de antiagregantes plaquetarios no tiene influencia en la progresión de la HIC, sin embargo el aumento inicial del volumen del hematoma es la causa principal de mal pronóstico; en algunos casos donde el paciente presenta terapia pre-hospitalaria con anticoagulantes es necesaria la reversión de estos.⁴⁷

De igual forma, existe evidencia controversial acerca del uso de antiagregantes plaquetarios (AP) en pacientes con TCE. Fabri et al encontró una asociación entre el uso de AP y mayor riesgo de aparición de lesiones hemorrágicas. Además, se encontró una mayor incidencia de lesiones que requirieron manejo quirúrgico, episodios de

resangrado y necesidad de transfusión de hemoderivados en pacientes que recibieron clopidogrel.¹⁰

Anticoagulación en TCE Leve

De acuerdo a la literatura, el TCE leve está definido como todo aquel trauma a la cabeza que se asocia a pérdida de la conciencia, desorientación y/o amnesia, con un puntaje en la escala de Glasgow de 14 – 15. En estos, las complicaciones hemorrágicas son raras, pero cuando ocurren, suelen ser potencialmente mortales.⁴⁸

El TCE se ha asociado a aumento en el riesgo de presentar tromboembolismo venoso (TEV), con una incidencia alrededor del 40%, siendo necesaria la administración de terapia anticoagulante como profilaxis; sin embargo, existe el dilema sobre la administración de ésta debido al riesgo de progresión de hemorragia intracraneal (HIC), poniendo en duda su potencial beneficio en la prevención de eventos tromboembólicos. No existe evidencia científica sólida acerca del uso de anticoagulantes (AC) en pacientes con TCE, basando las decisiones clínicas en consenso de expertos y el juicio del médico tratante.⁴⁹

Matsushima et al realizó un estudio de cohorte retrospectivo incluyendo pacientes mayores de 18 años con TEC leve a moderado y que recibieron AC en los 60 días posteriores al trauma. Dentro de los resultados no se encontró un porcentaje significativo de deterioro neurológico clínico o progresión de la hemorragia evidenciada por TAC en los sujetos de estudio. Hubo un subgrupo de pacientes que recibieron terapia antiagregante con aspirina, los cuales no presentaron asociación significativa con la progresión de la hemorragia. De igual forma, en otro subgrupo de pacientes mayores de 65 años sí hubo una asociación del uso de AC con mayor incidencia de progresión de la hemorragia (83.3% versus 21.1%, $P < 0.012$). Vale aclarar que varios de estos pacientes recibían terapia anticoagulante previa al trauma debido a comorbilidades de base, lo cual amerita la identificación del riesgo de complicaciones hemorrágicas con el uso de AC en este subgrupo de pacientes.⁴⁹

En el año 2015, Shen et al realizó una revisión sistemática de 23 estudios, de los cuales 3 fueron ensayos controlados aleatorizados, 4 de cohorte prospectiva y 16 de cohorte retrospectiva. Entre estos Scudday et al encontró que el riesgo relativo para el desarrollo de TEV fue de 0.19 (95% intervalo de confianza [IC], 0.05-0.76) comparando los pacientes que recibieron terapia anticoagulante vs los que no recibieron la terapia, evidenciando una diferencia no estadísticamente significativa en la incidencia de progresión de la hemorragia (RR 0.47; 95% IC, 0.22-1.02). Phelan et al encontró que no hubo diferencia significativa en la aparición de progresión de la hemorragia en los pacientes que recibieron enoxaparina vs los que no la recibieron (2.3%; 95% IC, -14.4 to 16.5).¹⁰

En contraste, Carlile et al encontró que no hubo diferencia significativa en la aparición de TEV entre los dos

grupos. En conclusión, se considera que el uso de anticoagulantes en pacientes con TCE aún no tiene respaldo con evidencia sólida, ya que los estudios analizados muestran resultados contradictorios. Sin embargo, podría considerarse su uso en pacientes con bajo riesgo para complicaciones hemorrágicas. Se hace énfasis en la necesidad de más estudios que evalúen la seguridad y la eficacia del uso de AC en pacientes con TCE.¹⁰

Anticoagulación Profiláctica en Pacientes Con TCE

El TEV es un fenómeno con alto riesgo de ocurrencia en pacientes; a pesar de un tratamiento mecánico y farmacológico profiláctico agresivo -con el objetivo de prevenirlo- la incidencia de desarrollo de TEV llega, para algunos estudios, hasta un 40% en pacientes traumáticos.⁵⁰ El TCE es por sí solo un fenómeno asociado con alta incidencia de desarrollo de TEV.⁵¹ El principal tratamiento para TEV es precisamente la anticoagulación; sin embargo, los eventos adversos de este generan miedo a la hora de su utilización en los pacientes con TCE, siendo la progresión hemorrágica del TCE el evento de mayor importancia. Se presenta un dilema entonces a la hora de tratar apropiadamente a este tipo de pacientes ya que se debe balancear el riesgo asociado al tratamiento anticoagulante y las complicaciones tromboembólicas que podrían darse a lugar en caso de no realizarlo; teniendo en cuenta la falta de evidencia de alto nivel al respecto, la decisión del momento de la iniciación del tratamiento anticoagulante está basada actualmente en la opinión de expertos y la experiencia médica.⁵²

A pesar de que los resultados obtenidos en diferentes estudios referentes al momento indicado para el inicio y el tipo de terapia anticoagulante para profilaxis de TEV es controversial,⁴⁹ la guía para el manejo de trauma craneoencefálico severo de la fundación de trauma cerebral recomienda con bajo nivel de evidencia el uso de heparina de bajo peso molecular (HPBM) o de heparina no fraccionada para la profilaxis de TEV debido a la insuficiencia de datos para soportar esta práctica.⁵³

Mastushima et analizó un grupo de pacientes con TCE que recibieron tratamiento anticoagulante dentro de los primeros 60 días posterior a la lesión divididos en una corte con progresión y otra en la que no se encontró progresión hemorrágica de TCE en tomografía. Reportó que no observaron ningún caso de TCE que haya desarrollado deterioro neurológico relacionado a la administración de terapia anticoagulante en los primeros 60 días luego del trauma. La progresión subclínica del TCE hemorrágico se identificó en tomografías cerebrales con 24% de incidencia entre los pacientes anticoagulados que se les realizaron repetidamente los estudios imagenológicos, de igual manera no encontraron diferencias significativas en la indicación, tipo y el tiempo del tratamiento anticoagulante entre pacientes con y sin progresión de la hemorragia;

sugiriendo así que el tratamiento anticoagulante podría no estar absolutamente contraindicado en paciente con TCE. Sin embargo, cada paciente debe ser cuidadosamente evaluado por riesgos asociados al tratamiento anticoagulante, con particular énfasis en pacientes ≥ 65 años ya que estos son más propensos a la progresión del TCE hemorrágico y frecuentemente requieren anticoagulantes para comorbilidades médicas como la fibrilación auricular.⁴⁹

Phelan et al. reportó los resultados de un estudio de cohorte randomizado que utilizaba un protocolo institucional en el que si un paciente no cumplía criterios específicos de severidad y no se encontraba deterioro en la TC a repetición luego de 24 horas posterior al trauma (criterio de Bernee Norwood modificados) se iniciaba ya sea heparina de bajo peso molecular (30 mg cada 12 horas) o placebo; este estudio no identificó ningún caso en el que ocurriera una progresión clínica de TCE luego de la profilaxis farmacológica (progresión radiológica en TC de 5.9% en pacientes que recibieron HBPM versus 3.6% en el grupo placebo).⁵⁴

¿Cuándo Solicitar y Repetir la Tomografía?

En la actualidad, aún no existe un consenso universalmente aceptado sobre la realización de la tomografía inicial y la de seguimiento en los pacientes con TCE y antecedentes de anticoagulación.⁵⁵ Aspectos como la exposición a radiación ionizante y costo-efectividad de la neuroimagen en pacientes con reporte inicial negativo o con ausencia de deterioro neurológico, constituyen los argumentos principales de los detractores de esta conducta.⁵⁶

Históricamente, las recomendaciones canadienses han sido ampliamente aceptadas y utilizadas para decidir cuando un paciente con neurotrauma requiere una tomografía inicial.⁵⁷ No obstante, estas reglas publicadas en el año 2001 no incluyen a los pacientes con terapia de anticoagulación previa a la lesión y sólo indican la tomografía cuando se cumple con alguno de los siguientes factores: Glasgow < 15 después de 2 horas del neurotrauma, sospecha de fractura del cráneo, signos de fractura de la base del cráneo, 2 o más episodios de vómitos y edad ≥ 65 años (Factores de alto riesgo con sensibilidad del 100%) y amnesia posterior al trauma de ≥ 30 min o mecanismo traumático peligroso (factores de moderado riesgo).⁵⁷ (ver Tabla 1)

Ahora bien, respecto al TCE y consumo de anticoagulantes, se han postulado algunas condiciones que al estar presentes pueden influir en el pronóstico de estos pacientes: Edad ≥ 65 años, INR fuera de metas y género masculino, siendo la primera variable un posible factor independiente para hemorragia.⁵⁵ Aunque recientemente un estudio realizado por Sauter et al., reportó que la edad no se asociaba con hemorragias intracraneales en pacientes anticoagulados y por ende concluyen que la tomografía es esencial en todos los individuos con TEC leve con estos antecedentes farmacológicos.⁵⁸

Desde el punto de vista de la costo-efectividad, en el año 2016 un estudio realizado en Inglaterra y Escocia que incluyó más de tres mil pacientes con ingesta de anticoagulantes, encontró que sólo el 0,5% de los individuos sin una tomografía, presentaron eventos adversos que se pudieron evitar con la detección por neuroimagen.⁵⁹ En consecuencia, los investigadores consideran que la recomendación efectuada por la guía NICE 2014 para los pacientes anticoagulados no son costo-efectivas en comparación con la realización selectiva de tomografía dada por la guía NICE 2007 (Ver tabla 1) que excluye la indicación rutinaria de tomografía en esta población.⁵⁹

En relación al riesgo de hemorragia intracraneal (ICH), Chauny et al., efectuó una revisión sistemática y metaanálisis publicado en el año 2016, donde se incluyeron todas las investigaciones que abarcaban el uso de tomografía al ingreso y otra dentro de las 24 horas siguientes al TCE leve en pacientes con ingesta de antagonistas de la vitamina K. Los resultados de este trabajo muestran que, de 1594 pacientes con hallazgos negativos para hemorragias en la primera tomografía, sólo el 0,6% presentó una neuroimagen positiva para HIC a las 24 horas.⁶⁰ En ese mismo año, se publicaron los resultados de la investigación de Uccella et al, quienes procedieron con la realización de tomografía inicial, observación y tomografía de control en pacientes con anticoagulación (n=74) y sólo una tomografía para el grupo sin esta terapia previa al TCE (n=834). La incidencia de HIC fue similar en los dos grupos (6,8% vs 4,6% respectivamente) y la regresión lineal no mostró diferencias significativas en el riesgo de HIC por consumo de anticoagulantes. Cabe destacar que ningún paciente anticoagulado con tomografía inicial negativa, presentó signos positivos de HIC a las 24 horas.⁵⁶

Un año después, Verschoof et al., publicó un estudio retrospectivo multicéntrico que recopiló información durante 5 años, incluyendo 905 pacientes con anticoagulación previa. Los resultados de esta investigación mostraron que la posibilidad de HIC dentro de las 24h en pacientes con tomografía inicialmente negativa es extremadamente rara.⁶¹

Estos hallazgos son compatibles con los resultados del estudio realizado en Minnesota por Huang et al (2018), con un reporte de incidencia de HIC del 1.5% en las primeras 24 horas en pacientes con TCE y consumo de warfarina.⁶²

Por otro lado, un estudio italiano que involucró 337 pacientes con TCE leve y tratamiento crónico con anticoagulantes, encontró que sólo el 1.4% de los individuos con tomografía negativa para hemorragia al momento del ingreso, presentó una tomografía positiva a las 48 horas. No obstante, en ningún paciente se requirió un procedimiento neuroquirúrgico.⁶³ Con estos resultados y los anteriormente mencionados se observa que el riesgo de HIC hasta las 48 horas posterior al TCE es baja en los individuos con terapia de anticoagulación previa al trauma. Asimismo, las investigaciones y recomendaciones a nivel mundial suelen tener mayor consenso respecto a la indicación de la tomografía al ingreso de estos pacientes.⁵⁵ Sin embargo, la decisión de observar y dar de alta resulta ser más compleja. Respecto a esto, consideramos que es esencial tener en cuenta los siguientes parámetros: Normalidad de la tomografía de ingreso, evolución clínica y neurológica del paciente (Puntaje de Glasgow, emesis, cefalea persistente), interrogar y evaluar el estado mental, ingesta de alcohol al momento del trauma, el INR del paciente y su edad.

¿Cuándo Revertir la Anticoagulación?

Y ¿Cuándo Reiniciarla?

A la pregunta, cuando revertir la anticoagulación en el contexto de un paciente con TCE, en la revisión de la literatura se proponen diferentes parámetros. La población previamente anticoagulada al evento traumático con un INR igual o mayor al límite superior (≥ 1.3) se asocia a un incremento en la mortalidad, mientras que una rápida normalización de la anticoagulación mediada por la reversión en menos de 10 horas con plasma fresco congelado, complejo de protrombina concentrado y vitamina k, se ha asociado a con una disminución en el Odds ratio para la evolución de la hemorragia intracraneal por lo cual una casi inmediata reversión es sugerida desde este punto de

Tabla 1. Recomendaciones actuales sobre el uso de TAC inicial y control en pacientes anticoagulados

Guía/Protocolo	Año	Recomendación
Sociedad italiana de Neurocirugía (64)	1996-2007	- TAC a las 2 horas después del ingreso. - Segundo TAC a las 24 horas antes de dar alta médica en los pacientes con TAC inicial negativo para hemorragias
European Federation of Neurological Societies (EFNS) (65)	2012	- Realizar TAC en pacientes con Glasgow de 15 y con ≥ 1 factores de riesgo mayores* o ≥ 2 factores de riesgo menores. La misma conducta se cumple para los pacientes con Glasgow < 15 , independiente de la presencia de factores de riesgo - Considerar la realización de segunda TAC en pacientes con TAC inicial normal pero con signos de deterioro neurológico, desordenes de coagulación o fractura de la base del craneo.
Guía escandinava (66)	2013	- Realizar TAC inicial en pacientes anticoagulados con TEC - No consenso para realizar segunda TAC en pacientes sin compromiso de la esfera neurológica.
National Institute of Clinical Excellence (NICE)(67)	2014	- Realizar TAC dentro de las 8 horas posterior al TEC en pacientes con antecedentes de terapia con warfarina y sin otras indicaciones para el TAC

*La anticoagulación fue considerada por la EFNS como un factor de riesgo mayor.

vista^{68,69} y por otra parte, se ha planteado la reversión o suspensión de todos los agentes antitrombóticos en el caso de presencia o sospecha de hemorragia intracraneal en cualquier contexto del TCE.^{21,70}

En cuanto al reinicio de la anticoagulación, se la considera luego de 24 a 72 horas del evento hemorrágico intracraneal que se haya estabilizado, y no antes por la existencia de riesgos innecesarios. Se ha sugerido por parte de The European Stroke Initiative and the American Heart Association la retoma del tratamiento entre 7 y 10 días después de una HIC cuando exista alto riesgo de evento tromboembólico. En general la literatura habla de periodos de 1 día a 3 meses para el reinicio de la terapia, lo cual nos habla de la necesidad de protocolización y de consenso en cuanto al tema, basado en investigación y evidencia.⁷¹⁻⁷⁸

Anticoagulación Temprana vs Tardía

Diversos estudios evaluados para esta revisión no han establecido diferencia entre la anticoagulación temprana (antes de las 72 horas) o la tardía y el desarrollo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.^{79,80}

Conclusiones

Los pacientes con anticoagulación deben ser individualizados en aras de evitar complicaciones catastróficas. Cualquier paciente que reciba medicación anticoagulante debe someterse a una tomografía cerebral en el contexto de un trauma craneal mientras se encuentre en el servicio de urgencias para descartar hemorragias o contusiones. En pacientes con traumas craneales leves con tomografía cerebral normal y recibiendo anticoagulación a quienes decidamos enviar a domicilio después de un periodo prudente de observación, debemos garantizarles la estricta vigilancia por parte del familiar o cuidador; en caso contrario debemos ingresarlos para vigilancia neurológica por lo menos durante 24 horas. Una acertada conducta neurológica y neuroquirúrgica permitirá prevenir o manejar a tiempo complicaciones graves.

Referencias

1. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010 Nov;91(11):1637-40.
2. Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado V, Dellinger AM. Traumatic brain injury in the United States: national estimates of prevalence and incidence, 2002-2006. *Inj Prev.* 2010 Sep;16(Supplement 1):A268-A268.
3. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* 2015 Oct;157(10):1683-96.
4. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol.* 2008 Aug;7(8):728-41.

5. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buc-kova V, Majdan M, Psota M, et al. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *J Neurotrauma.* 2016 Aug;4126:neu.2015.4126.
6. Roozenbeek B, Maas AIR, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol.* 2013 Apr;9(4):231-6.
7. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, Morabito D, Speetzen LS. Thromboembolism After Trauma. *Ann Surg.* 2004 Sep;240(3):490-8.
8. Chen Y-H, Kang J-H, Lin H-C. Patients With Traumatic Brain Injury: Population-Based Study Suggests Increased Risk of Stroke. *Stroke.* 2011 Oct;42(10):2733-9.
9. Denson K, Morgan D, Cunningham R, Nigliazzo A, Brackett D, Lane M, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with traumatic brain injury. *Am J Surg.* 2007 Mar;193(3):380-4.
10. Shen X, Dutcher SK, Palmer J, Liu X, Kiptanui Z, Khokhar B, et al. A Systematic Review of the Benefits and Risks of Anticoagulation Following Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2015;30(4):E29-37.
11. Levy AS, Salottolo K, Bar-Or R, Offner P, Mains C, Sullivan M, et al. Pharmacologic Thromboprophylaxis Is a Risk Factor for Hemorrhage Progression in a Subset of Patients With Traumatic Brain Injury. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2010 Apr;68(4):886-94.
12. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Chest.* 2012 Feb;141(2):e531S-e575S.
13. Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Valvular Disease. *Chest.* 2012 Feb;141(2):e576S-e600S.
14. Pieracci FM, Eachempati SR, Shou J, Hydo LJ, Barie PS. Use of Long-Term Anticoagulation is Associated With Traumatic Intracranial Hemorrhage and Subsequent Mortality in Elderly Patients Hospitalized After Falls: Analysis of the New York State Administrative Database. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2007 Sep;63(3):519-24.
15. Rusticali B, Villani R, Working Group. Treatment of minor and severe traumatic brain injury. National reference guidelines. *Minerva Anestesiol.* 2008 Oct;74(10):583-616.
16. Hoyt DB. A clinical review of bleeding dilemmas in trauma. *Semin Hematol.* 2004 Jan;41(1 Suppl 1):40-3.
17. Harhangi BS, Kompanje EJO, Leebeek FWG, Maas AIR. Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien).* 2008 Feb;150(2):165-75.
18. Laroche M, Kutcher ME, Huang MC, Cohen MJ, Manley GT. Coagulopathy After Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery.* 2012 Jun;70(6):1334-45.

19. Sun Y, Wang J, Wu X, XI C, Gai Y, Liu H, et al. Validating the incidence of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation in patients with traumatic brain injury – analysis of 242 cases. *Br J Neurosurg.* 2011 Jun;25(3):363–8.
20. Chen H, Xue L-X, Guo Y, Chen S-W, Wang G, Cao H-L, et al. The Influence of Hemocoagulation Disorders on the Development of Posttraumatic Cerebral Infarction and Outcome in Patients with Moderate or Severe Head Trauma. *Biomed Res Int.* 2013;2013:1–9.
21. Maegele M, Schöchl H, Menovsky T, Maréchal H, Marklund N, Buki A, et al. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2017 Aug;16(8):630–47.
22. Hay JR, Johnson VE, Young AMH, Smith DH, Stewart W. Blood-Brain Barrier Disruption Is an Early Event That May Persist for Many Years After Traumatic Brain Injury in Humans. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015 Dec;74(12):1147–57.
23. Gerlach R, Krause M, Seifert V, Goerlinger K. Hemostatic and hemorrhagic problems in neurosurgical patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2009 Aug;151(8):873–900.
24. Kumar MA. Coagulopathy Associated with Traumatic Brain Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Nov;13(11):391.
25. McCully S, Schreiber M. Traumatic Brain Injury and Its Effect on Coagulopathy. *Semin Thromb Hemost.* 2013 Oct;39(8):896–901.
26. Chang R, Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood.* 2016 Aug;128(8):1043–9.
27. Kurland D, Hong C, Aarabi B, Gerzanich V, Simard JM. Hemorrhagic Progression of a Contusion after Traumatic Brain Injury: A Review. *J Neurotrauma.* 2012 Jan;29(1):19–31.
28. Simard JM, Kilbourne M, Tsybalyuk O, Tosun C, Caridi J, Ivanova S, et al. Key Role of Sulfonylurea Receptor 1 in Progressive Secondary Hemorrhage after Brain Contusion. *J Neurotrauma.* 2009 Dec;26(12):2257–67.
29. De Oliveira CO, Reimer AG, Da Rocha AB, Grivicich I, Schneider RF, Roisenberg I, et al. Plasma von Willebrand Factor Levels Correlate with Clinical Outcome of Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2007 Aug;24(8):1331–8.
30. Wohlauer M V., Moore EE, Thomas S, Sauaia A, Evans E, Harr J, et al. Early Platelet Dysfunction: An Unrecognized Role in the Acute Coagulopathy of Trauma. *J Am Coll Surg.* 2012 May;214(5):739–46.
31. Castellino FJ, Chapman MP, Donahue DL, Thomas S, Moore EE, Wohlauer M V, et al. Traumatic brain injury causes platelet adenosine diphosphate and arachidonic acid receptor inhibition independent of hemorrhagic shock in humans and rats. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014 May;76(5):1169–76.
32. Massaro AM, Doerfler S, Nawalinski K, Michel B, Driscoll N, Ju C, et al. Thromboelastography Defines Late Hypercoagulability After TBI: A Pilot Study. *Neurocrit Care.* 2015 Feb;22(1):45–51.
33. Atefi G, Aisiku O, Shapiro N, Hauser C, Dalle Lucca J, Flaumenhaft R, et al. Complement Activation in Trauma Patients Alters Platelet Function. *SHOCK.* 2016 Sep;46(3S):83–8.
34. Mackman N. The Role of Tissue Factor and Factor VIIa in Hemostasis. *Anesth Analg.* 2009 May;108(5):1447–52.
35. Hoffman M, Monroe DM. Tissue Factor in Brain Is Not Saturated With Factor VIIa: Implications for Factor VIIa Dosing in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2009 Aug;40(8):2882–4.
36. Hijazi N, Abu Fanne R, Abramovitch R, Yarovoi S, Higazi M, Abdeen S, et al. Endogenous plasminogen activators mediate progressive intracerebral hemorrhage after traumatic brain injury in mice. *Blood.* 2015 Apr;125(16):2558–67.
37. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, Chapman MP, Chin TL, Silliman CC, et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014 Dec;77(6):811–7.
38. Di Battista AP, Rizoli SB, Lejniaks B, Min A, Shiu MY, Peng HT, et al. Sympathoadrenal Activation is Associated with Acute Traumatic Coagulopathy and Endotheliopathy in Isolated Brain Injury. *SHOCK.* 2016 Sep;46(3S):96–103.
39. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM, Hoffman M. The Effect of Temperature and pH on the Activity of Factor VIIa: Implications for the Efficacy of High-Dose Factor VIIa in Hypothermic and Acidotic Patients. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2003 Nov;55(5):886–91.
40. Martini WZ. Coagulopathy by Hypothermia and Acidosis: Mechanisms of Thrombin Generation and Fibrinogen Availability. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2009 Jul;67(1):202–9.
41. Hess JR, Lawson JH. The Coagulopathy of Trauma versus Disseminated Intravascular Coagulation. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2006 Jun;60(Supplement):S12–9.
42. Campligio LBFBD. Mild Brain Injury and anticoagulants. Less is enough. *Am Acad Neurol.* 2017;280.
43. Herbert JP, Guillotte AR, Hammer RD, Scott Litofsky N. Coagulopathy in the setting of mild traumatic brain injury: Truths and consequences. *Brain Sci.* 2017;7(7):1–10.
44. Maung AA, Bhattacharya B, Schuster KM, Davis KA. Trauma patients on new oral anticoagulation agents have lower mortality than those on warfarin. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;81(4):652–7.
45. Yanet D, Delgado P, Marilét D, Augier M, Yolanda D. Anticoagulantes y antiplaquetarios : consideraciones en el paciente quirúrgico Anticoagulant and antipla-

- telet agents : considerations in the patient operated on. *Rev Cuba Anestesiol Y Reanim.* 10(1):21–33.
46. Palomo I, Torres C, Moore-Carrasco R, Alarcón M, Maragaño P. Antiagregantes plaquetarios: mecanismos de acción y riesgos asociados al uso. *Vitae.* 2009;16:133–43.
 47. Vella MA, Crandall ML, Patel MB. Acute Management of Traumatic Brain Injury. *Surg Clin North Am.* 2017;97(5):1015–30.
 48. Uccella L, Zoia C, Bongetta D, Gaetani P, Martig F, Candrian C, et al. Are Antiplatelet and Anticoagulants Drugs A Risk Factor for Bleeding in Mild Traumatic Brain Injury? *World Neurosurg.* 2018;110:e339–45.
 49. Matsushima K, Inaba K, Cho J, Mohammed H, Herr K, Leichtle S, et al. Therapeutic anticoagulation in patients with traumatic brain injury. *J Surg Res [Internet].* 2016;205(1):186–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2016.06.042>
 50. Thorson CM, Ryan ML, Van Haren RM, Curia E, Barrera JM, Guarch GA, et al. Venous thromboembolism after trauma. *Crit Care Med.* 2012 Nov;40(11):2967–73.
 51. Reiff DA, Haricharan RN, Bullington NM, Griffin RL, McGwin G, Rue LW. Traumatic Brain Injury Is Associated With the Development of Deep Vein Thrombosis Independent of Pharmacological Prophylaxis. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2009 May;66(5):1436–40.
 52. Byrnes MC, Irwin E, Roach R, James M, Horst PK, Reicks P. Therapeutic anticoagulation can be safely accomplished in selected patients with traumatic intracranial hemorrhage. *World J Emerg Surg.* 2012;7(1):25.
 53. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2016;(September).
 54. Phelan HA, Wolf SE, Norwood SH, Aldy K, Brakenridge SC, Eastman AL, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial of anticoagulation in low-risk traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Dec;73(6):1434–41.
 55. Hidalgo Natera A, Salido Mota M. Abordaje en urgencias del traumatismo craneoencefálico en pacientes antiocagulados: revisión y protocolo de actuación. *Emergencias.* 2014;26:210–20.
 56. Uccella L, Zoia C, Perlasca F, Bongetta D, Codecà R, Gaetani P. Mild Traumatic Brain Injury in Patients on Long-Term Anticoagulation Therapy: Do They Really Need Repeated Head CT Scan? *World Neurosurg.* 2016;93:100–3.
 57. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Laupacis A, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet (London, England).* 2001 May;357(9266):1391–6.
 58. Sauter TC, Ziegenhorn S, Ahmad SS, Hautz WE, Ricklin ME, Leichtle AB, et al. Age is not associated with intracranial haemorrhage in patients with mild traumatic brain injury and oral anticoagulation. *J Negat Results Biomed [Internet].* 2016;15(1):4–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12952-016-0055-y>
 59. Kuczawski M, Stevenson M, Goodacre S, Teare MD, Ramlakhan S, Morris F, et al. Should all anticoagulated patients with head injury receive a CT scan? Decision-analysis modelling of an observational cohort. *BMJ Open.* 2016;6(12):1–6.
 60. Chauny JM, Marquis M, Bernard F, Williamson D, Albert M, Laroche M, et al. Risk of Delayed Intracranial Hemorrhage in Anticoagulated Patients with Mild Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Emerg Med [Internet].* 2016;51(5):519–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.05.045>
 61. Verschoof MA, Zuurbier CCM, de Beer F, Coutinho JM, Eggink EA, van Geel BM. Evaluation of the yield of 24-h close observation in patients with mild traumatic brain injury on anticoagulation therapy: a retrospective multicenter study and meta-analysis. *J Neurol [Internet].* 2017;(123456789). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-017-8701-y>
 62. Huang JL, Woehrle TA, Conway P, McCarty CA, Eyer MM, Eyer SD. Evaluation of a protocol for early detection of delayed brain hemorrhage in head injured patients on warfarin. *Eur J Trauma Emerg Surg [Internet].* 2018;0(0):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00068-018-0924-9>
 63. Campiglio L, Bianchi F, Cattalini C, Belvedere D, Rosci C, Casellato C, et al. Mild Brain Injury and anticoagulants. *Neurol Clin Pract [Internet].* 2017;7:296–305. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=sph&AN=6207261&site=ehost-live>
 64. Neurocirugía G de estudio del traumatismo craneoencefálico de la sociedad italiana de. Guías de práctica clínica sobre el tratamiento del traumatismo craneoencefálico leve en adultos. *J Neurosurg Sci.* 2006;17:9–13.
 65. Vos PE, Alekseenko Y, Battistin L, Ehler E, Gerstenbrand F, Muresanu DF, et al. Mild traumatic brain injury. *Eur J Neurol.* 2012 Feb;19(2):191–8.
 66. Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. *BMC Med [Internet].* 2013;11(1):50. Available from: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-50>
 67. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Head injury: assessment and early management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg176> [Internet]. 2014;(January). Available from: <http://www>

- nice.org.uk/guidance/cg176/resources/head-injury-assessment-and-early-management-35109755592901
68. Epstein DS, Mitra B, Cameron PA, Fitzgerald M, Rosenfeld J V. Normalization of coagulopathy is associated with improved outcome after isolated traumatic brain injury. *J Clin Neurosci*. 2016;29:64–9.
 69. Andrews H, Rittenhouse K, Gross B, Rogers FB. The Effect of Time to International Normalized Ratio Reversal on Intracranial Hemorrhage Evolution in Patients with Traumatic Brain Injury. *J Trauma Nurs*. 2017;24(6):381–4.
 70. Frontera JA, Lewin III JJ, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016 Feb;24(1):6–46.
 71. Yeon JY, Kong D-S, Hong S-C. Safety of Early Warfarin Resumption following Burr Hole Drainage for Warfarin-Associated Subacute or Chronic Subdural Hemorrhage. *J Neurotrauma*. 2012 May;29(7):1334–41.
 72. Amin AG, Ng J, Hsu W, Pradilla G, Raza S, Quinones-Hinojosa A, et al. Postoperative Anticoagulation in Patients with Mechanical Heart Valves Following Surgical Treatment of Subdural Hematomas. *Neurocrit Care*. 2013 Aug;19(1):90–4.
 73. Majeed A, Kim Y-K, Roberts RS, Holmstrom M, Schulman S. Optimal Timing of Resumption of Warfarin After Intracranial Hemorrhage. *Stroke*. 2010 Dec;41(12):2860–6.
 74. W A U S T I N à J, B L E E – J. Management of anticoagulation following central nervous system hemorrhage in patients with high thromboembolic risk.
 75. De Vleeschouwer S, Van Calenbergh F, van Loon J, Nuttin B, Goffin J, Plets C. Risk analysis of thromboembolic and recurrent bleeding events in the management of intracranial haemorrhage due to oral anticoagulation. *Acta Chir Belg*. 105(3):268–74.
 76. European Stroke Initiative Writing Committee, Writing Committee for the EUSI Executive Committee, Steiner T, Kaste M, Katse M, Forsting M, et al. Recommendations for the Management of Intracranial Haemorrhage – Part I: Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(4):294–316.
 77. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. REPRINT: Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults: 2007 Update: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care. *Circulation*. 2007 Oct;116(16):e391–413.
 78. Albrecht JS, Liu X, Baumgarten M, Langenberg P, Rattinger GB, Smith GS, et al. Benefits and risks of anticoagulation resumption following traumatic brain injury. *JAMA Intern Med*. 2014;174(8):1244–51.
 79. Salottolo K, Offner P, Levy AS, Mains CW, Slone DS, Bar-Or D. Interrupted Pharmacologic Thromboprophylaxis Increases Venous Thromboembolism in Traumatic Brain Injury. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2011 Jan;70(1):19–26.
 80. Koehler DM, Shipman J, Davidson MA, Guillamondegui O. Is Early Venous Thromboembolism Prophylaxis Safe in Trauma Patients With Intracranial Hemorrhage. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2011 Feb;70(2):324–9.

Batería Neuropsicológica Set de Datos Uniformes (UDS) Para la Evaluación de Enfermedad de Alzheimer y Deterioro Cognitivo Leve: Una Revisión Sistemática.

Neuropsychological Battery Uniform Data Set (Uds) For The Evaluation Of Alzheimer's Disease And Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review.

María-Fernanda Porto¹, María-Julietta Russo², Ricardo Allegri^{1,2}

Resumen

La batería neuropsicológica UDS (del inglés Uniform Data Set), se usa a nivel mundial para homogeneizar las investigaciones de enfermedad de Alzheimer. **Objetivo:** Sintetizar cuantitativamente los resultados de las subpruebas de la UDS, para perfil cognitivo de controles, pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia de tipo Alzheimer. **Método:** Se realizó una búsqueda sistemática avanzada y manual en bases de datos (PubMed/ MedLine, Web Of Science, Scopus, Lilacs, Science Direct, Cochrane Library, PsycINFO) para evaluar el rendimiento diagnóstico de la UDS. **Resultados:** La revisión sistemática, mostró una síntesis narrativa donde se analizaron 8 artículos que incluyeron 9260 sujetos, con un rango de edad entre 60 y 90 años. La síntesis cuantitativa utilizó 13 artículos con una muestra total de 2.884 participantes, con una edad promedio de 74 años y una media de 15 años de educación. **Conclusión:** Se describió una síntesis de las puntuaciones mediales, que generan puntos de corte para demencia tipo alzheimer (DTA), deterioro cognitivo leve (DCL) y controles cognitivamente normales, evidenciando una adecuada precisión diagnóstica.

Palabras clave: Revisión Sistemática, Evaluación Neuropsicológica, Uniform Data Set, Detección, Alzheimer, Demencia, Deterioro Cognitivo Leve.

Abstract

The neuropsychological battery UDS (of the English Uniform Data Set), is used worldwide to homogenize the investigations of Alzheimer's disease. **Objective:** Quantitatively synthesize the results of the subtests of the UDS for the cognitive profile of controls, patients with mild cognitive impairment and dementia of the Alzheimer type. **Method:** An advanced and manual systematic search was performed in databases (PubMed / MedLine, Web of Science, Scopus, Lilacs, Science Direct, Cochrane Library, PsycINFO) evaluating the diagnostic performance of the UDS. **Results:** The systematic review showed a narrative synthesis where 8 articles were included that included 9260 subjects, with an age range between 60 and 90 years. The quantitative synthesis used 13 articles with a total sample of 2,884 participants, with an average age of 74 years and an average of 15 years of education. **Conclusion:** We described a synthesis of the medial scores, which generate cut-off points for Alzheimer's type dementia (DTA), mild cognitive impairment (MCI) and cognitively normal controls, evidencing an adequate diagnostic precision.

Keywords: Systematic Review, Neuropsychological Battery, Uniform Data Set, Assessment, Detection, Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA), es la forma más común de demencia contribuyendo con un 60-70% al total de casos.¹ Actualmente con el desarrollo de los biomarcadores de EA a través de la Resonancia Magnética (RM), el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la Tomografía por emisión de positrones o PET (del inglés Positron Emission Tomography), ha favorecido el diagnóstico temprano y

aun el pre-sintomático.² En la fase prodrómica a la EA, se evidencia un deterioro cognitivo leve (DCL), en ocasiones con pérdidas de la memoria reciente y a veces con fallas en otras funciones cognitivas.^{3,5} Petersen y cols⁶ describieron 4 tipos de DCL: 1. dominio único amnésico puro, 2. multidominio amnésico, 3. dominio único no amnésico y 4. multidominio no amnésico.

¹Universidad de la Costa (CUC), Barranquilla, Colombia.

²Department of Cognitive Neurology, Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea (FLENI), Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia

María-Fernanda Porto
Calle 58 # 55 – 66 Barranquilla, Colombia.
E-mail: mporto3@cuc.edu.co

La batería neuropsicológica UDS (del inglés Uniform Data Set) (https://www.alz.washington.edu/WEB/forms_uds.html) tiene sus orígenes en 1984 cuando el Instituto Nacional de Envejecimiento (NIA del inglés National Institute on Aging) y el Instituto Nacional de la Salud (NIH del inglés National Institutes of Health) ambos de EEUU crean 29 centros de Alzheimer (ADCs del inglés Alzheimer's Disease Centers), y establecen una base de datos denominada CERAD (del inglés Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) con el fin de registrar y homogeneizar los resultados de las evaluaciones. Más tarde en 1997 se crea un comité entre ADCs y NIA, para definir datos neuropsicológicos comunes mínimos.

El centro nacional de coordinación de Alzheimer's (NACC) promueve los estudios cooperativos entre estos centros (ADCs, del inglés Alzheimer's Disease Cooperative Study) tendiente a desarrollar un fenotipo de tipo comportamental, funcional y médico. Es entonces, cuando identifican la necesidad de generar uniformidad para mejorar la evaluación y el diagnóstico.⁷ A partir de allí en el 2002 designan un equipo directivo de cinco miembros de la NIA y siete miembros no votantes (2 de la NIA, 1 ADCs y 4 NACC) que crea el set de datos uniformes UDS (del inglés Uniform Data Set), con el fin de apoyar las nuevas investigaciones en enfermedad de Alzheimer. En el año 2004 se define y se adapta el UDS 1 donde se realiza la normalización para médicos y neuropsicólogos. Se toman datos transversales para evaluar su potencialidad en un estudio piloto. Es recién en el año 2006 donde se administran los datos y se le brinda acceso al público. En el año 2009 Weintraub y colaboradores,⁸ publican la primera descripción de datos normativos, donde exponen el diseño del UDS y se evalúan las funciones atencionales, la velocidad del procesamiento, las funciones ejecutivas, la memoria episódica y el lenguaje. El mismo fue aplicado a 3,268 pacientes normales 85% de ellos eran blancos no hispanos en una relación 2:1 mujeres-hombres. Posteriormente fueron apareciendo las nuevas versiones el UDS 1.1 y UDS 1.2.

Morris y colaboradores⁹ afirman que esta batería uniforme favorece los datos de investigación, ya que identifica riesgo de demencia, DCL y progresión del EA, y reportan en angloparlantes una sensibilidad del 71% para DTA. Sin embargo, rápidamente se evidenció la necesidad de una equivalencia cultural y lingüística en español a la versión en inglés.¹⁰ Pero, con el paso del tiempo los síntomas prodrómicos comenzaron a generar mucho más interés, así que Teng y cols 2010,¹¹ sostienen que la UDS version 2 muestra una excelente validez en memoria, atención y lenguaje en la población con DCL, reflejando una baja consistencia interna para funciones ejecutivas y velocidad del procesamiento. A pesar de lo anterior, se ha reportado su utilidad en la práctica clínica en patologías neurodegenerativas e incluso rangos descriptores entre el funcionamiento cognitivo normal y la demencia.¹²

Actualmente, con apoyo del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA), se han generado investigaciones que faciliten el uso de la batería UDS, tal como la creación de una calculadora en línea (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3308021/>) basada en regresión, que favorece la interpretación de los puntajes individuales de la UDS.¹³ Incluso se reportan aplicaciones para implementar la regresión de cuartiles para las normas de referencia.¹⁴

A pesar del buen comportamiento de la UDS en su V.2, debido a los problemas de patentes de los test neuropsicológicos, en el 2015 se desarrolló una nueva batería de pruebas neuropsicológicas que sustituyeron con instrumentos equivalentes pero libres de patentes creando la UDS 3. Monsell y cols,¹⁵ muestran que este proyecto de "cross-walk" entre el UDS-2 y el UDS-3 tiene una correlación "buena" a "muy buena" con las pruebas anteriores, evidenciando intervalos de confianza razonablemente ajustados. Recientemente Weintraub y cols.¹⁶ reportan el rendimiento en población normal de la base de NACC y sustenta que esta batería es sensible para DCL, así como que la edad y la educación son proporcionales en la puntuación.

Por lo anterior, la presente investigación tuvo como objetivo sintetizar cuantitativamente los resultados de las subpruebas de la UDS, para generar puntuaciones mediales, que funcionen como puntos de corte homogéneos para diferenciar demencia tipo alzheimer (DTA), deterioro cognitivo leve (DCL) y controles cognitivamente normales.

Material y Método

Estrategia de búsqueda para la revisión sistemática:

Se desarrolló una base de datos de artículos originales, a partir de búsquedas sistemáticas de fuentes electrónicas y búsqueda manual. Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: PubMed/ MedLine, Web Of Science(WOS), Scopus, Lilacs, Science Direct, Cochrane Library, PsycINFO. Se identificaron todos los estudios publicados desde 1984 hasta el 31 de enero 2018 que evaluaron la batería neuropsicológica UDS (Uniform Data Set) para detectar demencia de tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve. La búsqueda se limitó a la literatura en inglés y en español, no se incluyeron otros idiomas. Con el uso de operadores booleana de intersección (AND e Y) y de suma lógica (O y OR) se realizó una búsqueda cruzada de las siguientes cuatro cadenas: 1. Batería neuropsicológica ("Uniform Data Set Neuropsychological Battery" OR "Uniform Data Set" OR "UDS" OR "Batería de datos Uniformes") 2. Enfermedad ("Enfermedad de Alzheimer" OR "deterioro cognitivo leve"; "Alzheimer" OR "mild cognitive impairment") 3. Aspectos psicométricos de la batería ("sensitivity" OR "Specificity" OR "Accuracy"; "sensibilidad" OR "Especificidad" OR "Precisión") y términos que representan pruebas de detección ("detection" OR "early detection"; "detección" OR "detección temprana").

Criterios de Inclusión y Selección de Artículos

Para ser incluidos en la revisión los estudios tuvieron que cumplir los siguientes criterios: [1] Participantes: pacientes con demencia de tipo Alzheimer y/o deterioro cognitivo leve, pacientes en cualquier fase de enfermedad de Alzheimer (EA), sujetos normales (Controles). [2] Datos psicométricos: valores de sensibilidad (Sn) y especificidad (Sp) o el descrito del rendimiento promedio en cada subtest (Uso completo de la batería). [3] Resultados: precisión diagnóstica del UDS. [4] Tipo de estudio: artículos de investigación (métodos cuasi-experimentales o experimentales), excluyendo artículos de revisiones, teóricos o estudios de caso único y los metaanálisis.

Síntesis Cuantitativa de las Subpruebas para Generar Puntos de Corte Homogéneos

De los estudios incluidos, los principales resultados de interés fueron las comparaciones mediales de los descriptivos de los subtest en estudios homogéneos, de los cuales se dividieron de acuerdo a los datos suministrados en los estudios con respecto a la puntuación directa o puntuación Z, utilizando el programa SPSS V.25. No se centró en significancia (Sn) y Especificidad (Sp), ya que únicamente es reportado en uno de los estudios con la batería UDS, por lo cual se incluyó dentro de la síntesis cualitativa. Se sintetizaron los resultados para el rendimiento de la prueba en población: [1] normal, [2] demencia tipo Alzheimer; y [3] deterioro cognitivo leve (DCL). Se siguió la declaración PRISMA17 para informar los ítems de esta revisión sistemática.

Resultados

Búsqueda de literatura: La búsqueda sistemática cruzada con cuatro categorías arrojó tres mil setecientos treinta y nueve (3739) artículos, de los cuales treinta y tres (33) eran potencialmente relevantes. Con respecto, a los artículos incluidos en la comparación de medias de las subpruebas, todos son artículos originales, siete de ellos con un alcance descriptivos; con una temporalidad transversal, 8 con análisis descriptivos-comparativos,^{18,19} con regresiones lineales, de acuerdo al rendimiento,^{20,21} con regresión logística polinómica.²² Seis de ellos realizaron estudios longitudinales; con regresión logística descriptiva^{23,24} y con regresión logística con análisis predictivo o retrospectivo.^{25,26,27}

Criterios de diagnóstico: Los datos fueron recolectados de la base de datos NACC, que contiene información clínica y neuropsicológica en las visitas iniciales a los centros de Alzheimer de Estados Unidos (ADC's). Los estudios, cumplieron con los criterios establecidos en la evaluación inicial por el Estadio Clínico de Demencia (CDR del inglés Clinical Dementia Rating)²⁸ y los criterios de Petersen para DCL,^{6,29} ambos por consenso médico tipo panel de expertos. Los estudios que utilizaron población normal refirieron la evaluación neuropsicológica que los clasificaba como grupo control sano. Dentro del análisis, se utilizó un estudio realizado en la Republica Checa, el cual utilizó un estudio normativo nacional de determinantes cognitivos del envejecimiento saludable,³⁰ para determinar los pacientes cognitivamente normales.

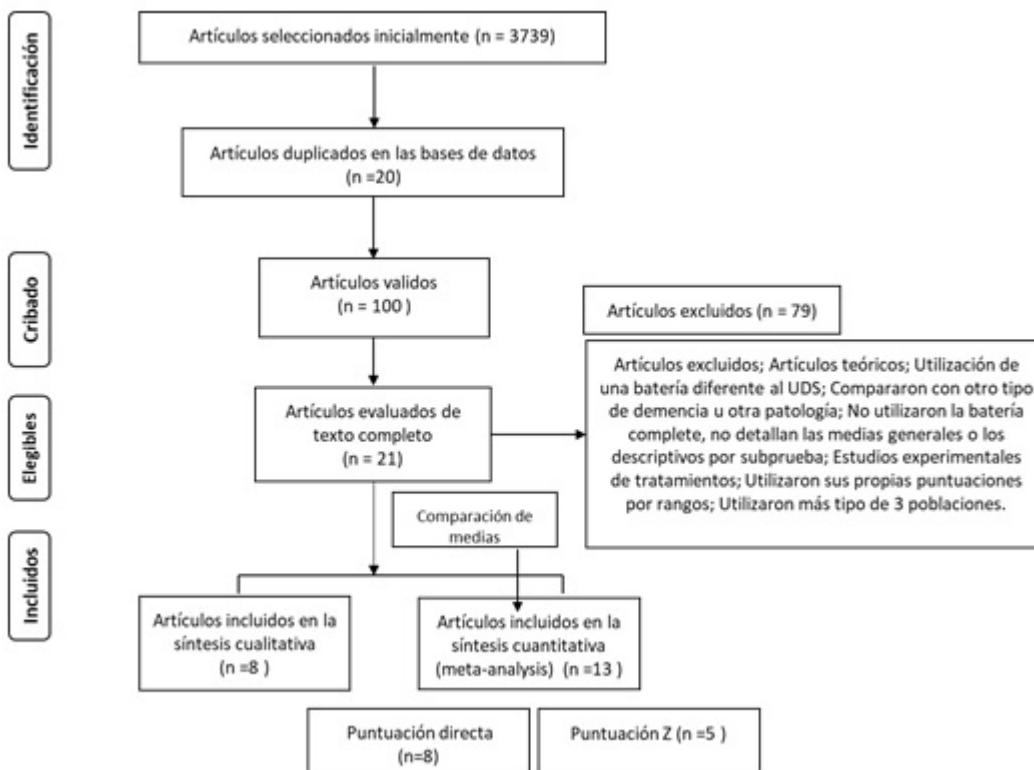


Figura 1. Algoritmo de selección de artículos PRISMA30

Características de los artículos incluidos: En la revisión sistemática y en la síntesis cualitativa se utilizaron 8 artículos con una muestra de 9260 sujetos; y un rango de edad entre 60 y + 90 años, variable de acuerdo cada estudio, el proceso de selección se puede identificar en la Figura 1. De acuerdo a los artículos revisados se ha encontrado que hace aproximadamente 12 años se reportan investigaciones con la UDS.

Se desarrolló una síntesis cuantitativa, donde se incluyeron 13 artículos y se analizaron estadísticamente para generar datos unificados sobre los rendimientos en los subtest de la batería estudiada, donde el proceso de selección se puede identificar a continuación en la Figura 1.

Los resultados de la síntesis cuantitativa arrojan que la muestra analizada es de $N=2.8884$, pero con un valor promedio de $X=2.222$; la edad promedio fue 74,1 años y un cociente medial de 15 años de educación. Se evidencia que la base datos científica con mayor cantidad de artículos del tema, fue PubMed/MedLine ($X=11$). Igualmente se identifica que neurología es el área que mayor número de publicaciones. Tal como se observa en la Figura 2, donde se relaciona el área de conocimiento con mayor publicación sobre la batería.

De acuerdo a los artículos seleccionados para el meta-análisis, el mayor número de ellos utilizan población con DCL y Control, tal como se evidencia en la Figura 3, donde también se observa una concentración de artículos entre el 2012 y 2017.

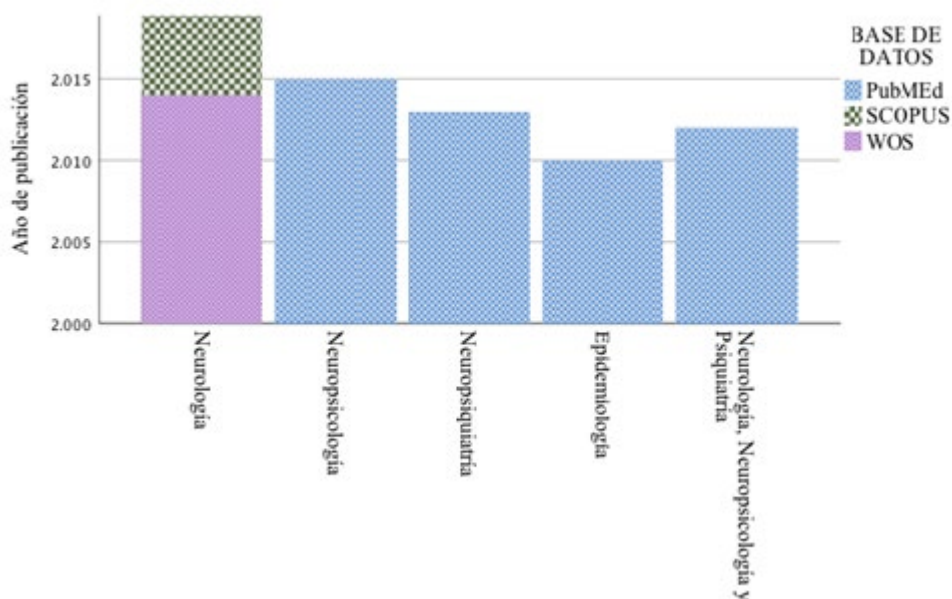


Figura 2. Relación de área de conocimiento, año de publicación y base de datos.

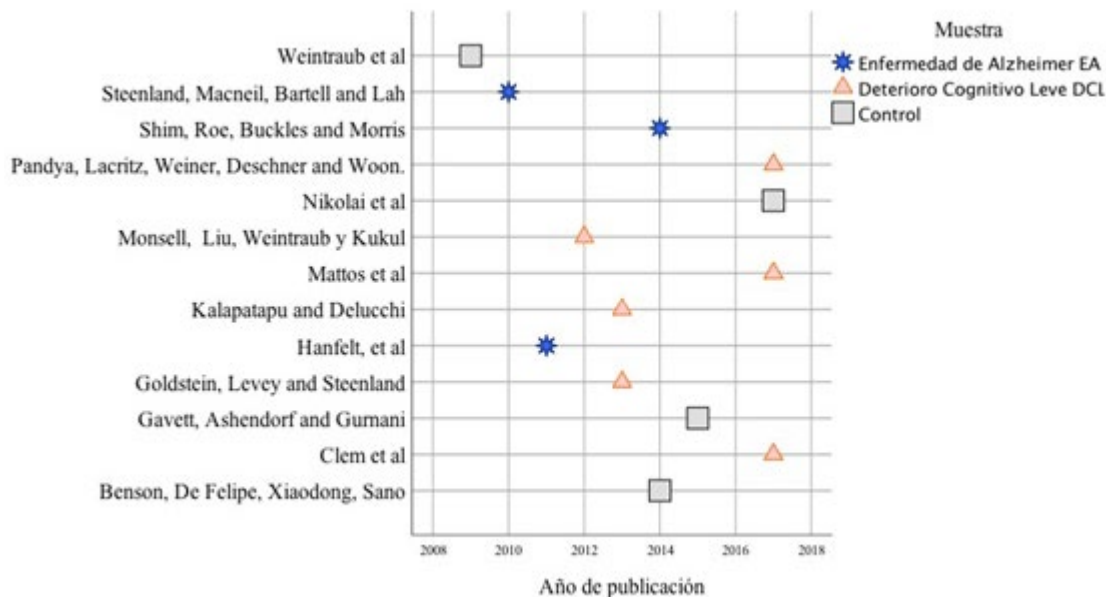


Figura 3. Relación de área autores, año de publicación y tipo de muestra.

Con respecto a los países de publicación se encontró que Estados Unidos ocupa el primer lugar con un porcentaje de 76,92%. Igualmente se evidencia un 7,69% para países tales como Republica Checa, Korea Del Sur y España. Sin embargo, Estados Unidos ha participado activamente en el desarrollo de estas investigaciones.

Se calculó una comparación de medias para cada subtest de acuerdo a tres categorías, que hacen referencia al tipo de paciente (DTA, DCL o controles). Con respecto a los estudios con temporalidad longitudinal que evidenciaron datos basales, se tomó una única medición de la población. Y artículos de tipo descriptivo-comparativo, se tomó únicamente la muestra clínica (DCL o DTA), lo cual se evidencia en la Tabla 1.

Discusión

En esta revisión sistemática se incluyeron 8 estudios, los cuales reportan un transcurso desde las primeras investigaciones que se realizaron con el UDS por Morris y cols,⁹ hasta la última versión de Weintraub y cols.¹⁶ Así

muestra una excelente evidencia empírica dentro de las enfermedades neurodegenerativas. Con respecto a la síntesis cuantitativa se utilizaron 13 artículos que permitieron establecer valores mediales con respecto a las puntuaciones directas, de acuerdo a pacientes cognitivamente normales, pacientes con deterioro cognitivo leve y pacientes con demencia de tipo Alzheimer. De acuerdo a dichos resultados, el rendimiento individual en la batería en general está mediado por la edad y los años de educación tanto para angloparlantes,^{8,24} hispano hablantes,²¹ como para los Cheslovacos.²⁰ Con respecto al diagnóstico, Monsell y cols¹⁵ sugieren que las mediciones identifican adecuadamente los estados cognitivos y funcionales de los pacientes, evidenciando sensibilidad para el fenotipo de DCL^{18,31} así como en la detección y caracterización de DTA.⁸ Diferentes estudios evidencian también la sensibilidad en la evolución de DCL a demencia y como las puntuaciones específicas del UDS tales como recuerdo diferido, la velocidad de procesamiento y la función global favorecen a la detección de DCL.^{31,23} También, reportan un

Tabla 1. Comparación de medias generales.

SubTest Uniform Data Set-2	Normal	DCL (PD)	DCL (Z)	EA
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Examen cognostivo: Minimental	28,4 (1,3925)	27,4 (2,15)	6,1675	18,84 (8,14)
Prueba de retención dígitos: en orden	7,9 (2,08)	7,95 (2,0)	-0,262 (1,07)	9,92 (8,73)
Longitud de la serie correcta más larga: Dígitos en orden	5,97 (4,67)	-	-0,25 (0,95)	16,97 (8,29)
Prueba de retención dígitos: Orden inverso	6,03 (2,03)	5,95 (2,05)	-0,23 (0,97)	4,915 (1,90)
Longitud de la serie correcta más larga: Dígitos en orden inverso	4,30 (1,17)	-	-0,25 (0,86)	2,84 (1,54)
Memoria Lógica: Recuerdo inmediato	12,17 (3,77)	9,55 (3,20)	-0,692 (23,71)	3,28 (3,17)
Memoria Lógica: Recuerdo diferido	10,82 (3,98)	7,15 (4,8)	-0,82 (2,90)	1,04 (2,15)
Test de Rastreo A	44,98 (21,89)	44,05 (20,60)	-0,22 (2,376)	83,37 (42,38)
Test de Rastreo B	118,13 (60,28)	129,65 (66,25)	-0,34 (1,45)	226,95 (83,76)
Test de Símbolo y Dígito	40,57(11,87)	34,60 (15,30)	-0,34 (1,02)	20,49 (10,39)
Prueba de fluidez verbal: Animales	19,38 (5,437)	16,05 (5,05)	-0,59 (0,93)	6,43 (4,83)
Prueba fluidez verbal: Vegetables	13,15 (3,80)	11,10 (3,70)	0,3 (1,19)	3,77 (3,33)
Test de denominación de Boston	26,62 (3,12)	24,80 (4,75)	-0,75 (1,35)	17,34 (7,78)

**Nota tabla: DE: Desviación Estandar; DCL: Deterio Cognitivo Leve; EA: Enfermedad de Alzheimer; PD: Puntuación directa; Z: Puntuación Z

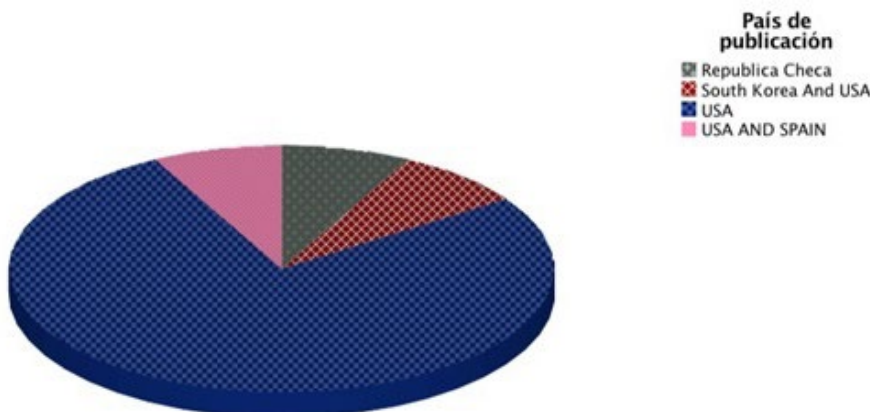


Figura 4. Relación porcentual de publicaciones por países.

aumento de compromiso en la prueba de dígitos inversos y el TMT A y B en pacientes con la evolución del tiempo del DCL. A pesar de lo anterior, Pandya y cols²⁵ en su análisis de reversión y regresión de controles cognitivamente normales y DCL, identificaron el 89% de sensibilidad y 73% de especificidad, mostrando una mejora en el rendimiento cognitivo y una excelente sensibilidad para el diagnóstico de DCL.

En conclusión, la batería neuropsicológica, Uniform Data Set en su V.2, evidencia adecuada precisión diagnóstica para demencia de tipo Alzheimer, y DCL. La versión 3 (UDS-3) promete sensibilidad, especificidad y accesibilidad. Esta revisión sistemática mostró que las puntuaciones mediales, representan puntos de cortes, evidenciando diferentes valores mediales para cada tipo de población, permitiendo identificar demencia de tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve a través de medias y valores extra de puntuaciones Z para DCL. Por medio de las sub-pruebas que conforman la batería UDS V.2; MMSE, dígitos inversos, memoria lógica inmediata y diferida, test de rastreo A y B, prueba dígito-símbolo, fluidez verbal de animales y de vegetales y la prueba de denominación de Boston, se establecen puntos de corte específicos para demencia tipo Alzheimer. Igualmente, encontramos que la prueba de dígitos directos, evidencia un menor puntaje para pacientes normales, que para pacientes con DTA y discriminan entre sujetos controles y aquellos con deterioro cognitivo leve. Se evidencia una pequeña diferencia para pacientes con DCL con respecto a los pacientes cognitivamente normales.

Las principales limitaciones de este estudio son la heterogeneidad de los estudios y la falta de inclusión de valores para sensibilidad y especificidad de la batería en los estudios empíricos, que evita hacer un metaanálisis de precisión diagnóstica, limitando el estudio a una síntesis cuantitativa de valores de las subpruebas. Este estudio tuvo como fortaleza la inclusión de artículos que tienen homogeneidad en los criterios de diagnóstico utilizados. Los sitios de aplicación son centros de los ADC's, lo cual es favorable, ya que existen criterios generalizados para estos entornos clínicos, excepto uno que se aplicó en la República Checa y, sobre todo, el descriptivo de las sub-pruebas.

La importancia fundamental del UDS es lograr la homogenización, adaptación y estandarización de una serie de datos derivados de pruebas neuropsicológicas comunes y uniformes entre centros de investigación en enfermedad de Alzheimer. Esto permite generar bases comunes o aun diversas, pero comparables a través de datos masivos (big data) en estudios clínicos, genéticos, de biomarcadores diagnósticos y de ensayos terapéuticos para una enfermedad que se ha convertido en la epidemia del siglo.²⁹ Finalmente, en relación con las posibles líneas de desarrollo en futuras investigaciones, se propone validar

la nueva versión de la batería, así como el reporte de datos psicométricos que faciliten estudios meta-analíticos.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud [OMS]. Demencia: Una prioridad en salud pública, 2012. ISBN 978 92 4 156445 8
2. Menéndez, M., García, C., Suárez-Sanmartín, E., Fernández, S., Álvarez-Escudero, R., Blázquez, M. Biomarcadores para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer. *Biomedicina*, 2017; 2, 2: 1-6. doi: 10.3823/5005
3. Rosselli, M y Ardila, A. La detección temprana de las demencias desde la perspectiva neuropsicológica. *Acta Neurológica Colombiana*, 2010; 26: 59-68.
4. Acosta-Baena, N., Sepulveda-Falla, D., Lopera-Gómez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Moreno, S., Aguirre-Acevedo, D. C., Saldarriada, A., & Lopera, F. Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: a retrospective cohort study. *The Lancet Neurology*, 2011 ;10 (3), 213-220. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70323-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70323-9)
5. Puzzo, D., Piacentini, R., Fa', M., Gulisan, W., Di Puma, D., Staniszewski, A., Zhang, H., Tropea, M., Cocco, S., Palmeri, A., Fraser, P., D'Adamio, L., Grassi, C., & Arancio, O. LTP and memory impairment caused by extracellular A β and Tau oligomers is APP-dependent. *eLIFE Sciences*, 2017; 6, 1-21. doi: 10.7554/eLife.26991
6. Petersen, R.C and Morris, J.C. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology*, 2005; 62:1160-1163.
7. Cronin-Stubbs, D., DeKosky, S. T., Morris, J. C., & Evans, D. A. Promoting interactions with basic scientists and clinicians: the NIA Alzheimer's Disease Data Coordinating Center. *Statistics in medicine*, 200; 19(11-12), 1453-1461. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(20000615/30)19:11/12<1453::AID-SIM437>3.0.CO;2-7
8. Weintraub, S., Salmon, D., Mercaldo, N., Ferris, S., Graff-Radford, N. R., Chui, H., Cummings, J., DeCarli, C., Foster, N., Galasko, D., Peskind, E., Dietrich, W., Beekly, D., Kukull, W., & Morris, J. The Alzheimer's disease centers' uniform data set (UDS): The neuropsychological test battery. *Alzheimer disease and associated disorders*, 2009; 23(2), 91. doi: 10.1097/WAD.0b013e318191c7dd
9. Morris, J. C., Weintraub, S., Chui, H. C., Cummings, J., DeCarli, C., Ferris, S., Norman, F., Galasko, D., Graff-Radford, N., Peskind, E., & Beekly, D. The Uniform Data Set (UDS): clinical and cognitive variables and descriptive data from Alzheimer Disease Centers. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 2006; 20(4), 210-216. doi: 10.1097/01.wad.0000213865.09806.92

10. Acevedo, A., Krueger, K. R., Navarro, E., Ortiz, F., Manly, J. J., Padilla-Vélez, M. M., Weintraub, S., López, O., & Mungas, D. The Spanish translation and adaptation of the uniform data set of the National Institute on Aging Alzheimer's Disease Centers. *Alzheimer disease and associated disorders*, 2009; 23(2), 102. doi: 10.1097/WAD.0b013e318193e376.
11. Teng, E., Becker, B. W., Woo, E., Knopman, D. S., Cummings, J. L., & Lu, P. H. Utility of the Functional Activities Questionnaire for distinguishing mild cognitive impairment from very mild Alzheimer's disease. *Alzheimer disease and associated disorders*, 2010; 24(4), 348. doi: 10.1097/WAD.0b013e3181e2fc84.
12. Mathews, M., Abner, E., Kryscio, R., Jicha, G., Cooper, G., Smith, C., Caban-Holt, A., & Schmitt, F. A. Diagnostic accuracy and practice effects in the National Alzheimer's Coordinating Center Uniform Data Set neuropsychological battery. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 2014; 10(6), 675-683. doi:10.1016/j.jalz.2013.11.007.
13. Shirk, S. D., Mitchell, M. B., Shaughnessy, L. W., Sherman, J. C., Locascio, J. J., Weintraub, S., & Atri, A. A web-based normative calculator for the uniform data set (UDS) neuropsychological test battery. *Alzheimer's research & therapy*, 2011; 3(6), 32. doi:10.1186/alzrt94
14. Sherwood, B., Zhou, A. X. H., Weintraub, S., & Wang, L. Using quantile regression to create baseline norms for neuropsychological tests. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 2016; 2, 12-18. doi: https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.11.005
15. Monsell, S. E., Liu, D., Weintraub, S., & Kukull, W. A. Comparing measures of decline to dementia in amnesic MCI subjects in the National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) Uniform Data Set. *International psychogeriatrics*, 2012; 24(10), 1553-1560. doi: 10.1017/S1041610212000452
16. Weintraub, S., Besser, L., Dodge, H. H., Teylan, M., Ferris, S., Goldstein, F. C., Giordani, B., Kramer, J., Loewenstein, D., Marson, D., Mungas, D., Salmon, D., Welsh-Bohmer, K., Zhou, X., Shirk, S., Atri, A., Kukull, W., Phelps, C., & Morris, J. Version 3 of the Alzheimer Disease Centers' Neuropsychological Test Battery in the Uniform Data Set (UDS). *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 2018; 2(1), 10-17. doi: 10.1097/WAD.0000000000000223
17. Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., & Clarke, M., Devereaux, P., Kleijnen, J., & Moher, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Plos medicine*, 2009; 6(7). doi: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100
18. Hanfelt, J. J., Wu, J., Sollinger, A. B., Greenaway, M. C., Lah, J. J., Levey, A. I., & Goldstein, F. C. An exploration of subgroups of mild cognitive impairment based on cognitive, neuropsychiatric and functional features: analysis of data from the National Alzheimer's Coordinating Center. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2011; 19(11), 940-950. DOI: https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31820ee9d2
19. Levey, A., Lah, J., Goldstein, F., Steenland, K., & Bliwise, D. Mild cognitive impairment: an opportunity to identify patients at high risk for progression to Alzheimer's disease. *Clinical therapeutics*, 2006; 28(7), 991-1001.
20. Nikolai, T., Stepankova, H., Kopecek, M., Sulc, Z., Vyhnalek, M., & Bezdicek, O. The Uniform Data Set, Czech Version: Normative Data in Older Adults from an International Perspective. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2018; 61(3), 1233-1240. doi: 10.3233/JAD-170595
21. Benson, G., De Felipe, J., & Sano, M. Performance of Spanish-speaking community-dwelling elders in the United States on the Uniform Data Set. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 2014; 10(5), 338-343. doi: 10.1016/j.jalz.2013.09.002.
22. Steenland, K., Macneil, J., Bartell, S., & Lah, J. Analyses of diagnostic patterns at 30 Alzheimer's disease centers in the US. *Neuroepidemiology*, 2010; 35(1), 19-27. doi: 10.1159/000302844.
23. Clem, M. A., Holliday, R. P., Pandya, S., Hynan, L. S., Lacritz, L. H., & Woon, F. L. Predictors That a Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Will Remain Stable 3 Years Later. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 2017 30(1), 8-15. doi: 10.1097/WNN.0000000000000119.
24. Gavett, B. E., Ashendorf, L., & Gurnani, A. S. Reliable change on neuropsychological tests in the Uniform Data Set. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2015; 21(7), 558-567. doi: 10.1017/S1355617715000582

25. Pandya, S. Y., Lacritz, L. H., Weiner, M. F., Deschner, M., & Woon, F. L. Predictors of reversion from mild cognitive impairment to normal cognition. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 2017; 43(3-4), 204-214. doi: 10.1159/000456070.
26. [26] Shim, Y. S., Roe, C. M., Buckles, V. D., & Morris, J. C. Clinicopathologic study of Alzheimer's disease: Alzheimer mimics. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2013; 35(4), 799-811. doi: 10.3233/JAD-121594.
27. Kalapatapu, R. K., & Delucchi, K. L. APOE e4 genotype and cigarette smoking in adults with normal cognition and mild cognitive impairment: a retrospective baseline analysis of a national dataset. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 2013; 39(4), 219-226. doi: 10.3109/00952990.2013.800084
28. Morris, J. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, 1993;43 (2412–2414)
29. Petersen, R.C. Mild cognitive impairment: current research and clinical implications. *Seminars in neurology*, 2017; 27, 22–31.
30. Štěpánková, H., Bezdíček, O., Nikolai, T., Horáková, K., Lukavský, J., & Kopeček, M. Zpráva o projektu Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí. *E-psychologie*, 2015, 9(1), 43-64.
31. Goldstein, F. C., Levey, A. I., & Steenland, N. K. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2013 61(1), 67-73.

El Pensamiento Moral Después del Daño Cerebral Adquirido.

Moral Thought After Acquired Cerebral Damage.

Carlos Ramos-Galarza, PhD.

Resumen

Introducción. El pensamiento moral es una habilidad mental que permite a los seres humanos respetar las normativas sociales implícitas y explícitas. Un factor que puede alterar su funcionamiento es el daño cerebral adquirido, como suele suceder en sujetos que han sufrido una injuria encefálica a nivel frontal. **Objetivo.** Analizar la relación entre el proceso del pensamiento moral y el funcionamiento cerebral, a través de la descripción de casos que han sufrido un daño cerebral adquirido, con la finalidad de explicitar la situación que vive un individuo luego de presentar un daño cerebral y volverse incapaz de respetar las normas sociales. **Desarrollo.** Se expone la clínica de pacientes que han sufrido un daño cerebral a nivel frontal, como es el caso de Phineas Gage, NN y Elliot, en los cuales se observó que su estado posterior al evento traumático, se caracterizó por retroceder a estadios ontogénicos previos del pensamiento moral, a diferencia de pacientes como el clásico HM, quien presentó un daño cerebral en una estructura diferente a la frontal. **Conclusiones.** Se discute el análisis realizado en torno al papel que desempeña el lóbulo frontal en el proceso de respeto de las normas sociales, su influencia en la interacción humana y como puede verse afectado el pensamiento moral cuando existe un daño cerebral a este nivel.

Palabras claves: Daño cerebral adquirido, funcionamiento cerebral, lóbulo frontal, neuropsicología, normas sociales, pensamiento moral.

Abstract

Introduction. Moral thinking is a mental skill that allows respecting implicit and explicit social norms. One factor that can alter its functioning is acquired brain damage, as is the case of subjects who have suffered a brain injury at the frontal lobe. **Aim.** To analyze the relationship between the process of moral thinking and brain functioning, through the description of cases that have suffered acquired brain damage, with the purpose of explaining the situation that an individual lives after presenting brain damage and becoming unable to respect social norms. **Development.** The clinic of patients who have suffered brain damage at the frontal level, such as Phineas Gage, NN and Elliot, is shown, in which it was observed that its state after the traumatic event was characterized by going back to previous stages of thinking moral, unlike a subject who may present brain damage in later structures. **Conclusions.** We discuss the analysis performed on the role of the frontal lobe in the process of respecting social norms that allow human interaction and how it can be affected by brain damage.

Keywords. Acquired brain damage, brain function, frontal lobe. moral thinking, neuropsychology, social norms.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

Introducción

El estudio del funcionamiento cognitivo y comportamental de personas con daño cerebral adquirido, ha permitido comprender que las funciones cognitivas, tanto básicas como complejas, son producto de la interacción de las diversas estructuras que conforman el cerebro humano.¹

Uno de los aspectos que más han llamado la atención en este campo, es la comprensión de cómo un sujeto, luego de que ha sufrido algún tipo de afectación cerebral, pue-

de perder habilidades mentales, como el pensamiento moral, que antes de a injuria, le permitían respetar de manera eficiente las normas sociales que regulan la convivencia social.²

Actualmente, se conoce que este respeto a las normativas sociales que engloba el pensamiento moral, tendría relación con estructuras corticales frontales orbitales y, que este tipo de cognición social, sería uno de los más altos y complejos hitos del desarrollo del sistema nervioso del ser humano.³

PhD. Neuropsicólogo Clínico. Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Laboratorio de Investigación en Mecatrónica y Sistemas Interactivos, Universidad Tecnológica Indoamérica

Correspondencia:
Carlos Ramos-Galarza, PhD.
Profesor Principal de la Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Av. 12 de Octubre 1076 y Roca. Quito, Ecuador.
Teléfono: 593 99 8412108
E-mail: caramos@puce.edu.ec

En cuanto a su proceso ontogénico, se ha descrito que el pensamiento moral sigue un curso evolutivo conformado por diversas etapas, las cuales inician cuando el ser humano, en un estadio primario infantil, actúa de forma impulsiva, sin tener presente los intereses del resto de los individuos, hasta su punto de desarrollo máximo, donde el individuo ya adulto, es consciente de que existe un consenso social, que norma el comportamiento en relación al derecho a la libertad y a la vida de los actores que conforman la sociedad.⁴

En tal sentido, el objetivo a desarrollar en la presente investigación de carácter documental, es analizar el cambio en el pensamiento moral humano, luego de presentarse un daño cerebral adquirido. Para cumplir con este objetivo, se realizará una comparación de casos que han sufrido un daño encefálico, con la finalidad de explicitar la situación que vive un individuo luego de presentar un daño cerebral y volverse incapaz de respetar las normas sociales. A continuación, se arranca con una exposición teórica del pensamiento moral y sus diversas etapas evolutivas, para luego profundizar en el daño cerebral y los cambios del pensamiento moral en varios casos que han padecido esta condición. Finalmente, se discute la exposición teórica realizada en torno a los retrocesos ontogénicos del pensamiento moral, que puede experimentar un ser humano luego de sufrir un daño frontal.

El Pensamiento Moral

El pensamiento moral es la capacidad del ser humano para actuar y realizar una evaluación de su forma de comportamiento, dentro de un marco conformado por un conjunto de valores, pensamientos y hábitos establecidos en sociedad.⁵ El proceso ontogénico del pensamiento moral está conformado por tres etapas: (a) nivel moral pre-convencional, (b) nivel moral convencional-conformidad y (c) nivel de moralidad post-convencional.^{4,6,7}

El Nivel Moral Pre convencional

Es la etapa inicial del desarrollo del pensamiento moral, en este nivel no se reconocen los intereses del otro como diferentes a los del propio sujeto. Las acciones son consideradas sólo de tipo motor, no se toma en consideración las intenciones del otro, además, se complica la perspectiva de la autoridad con la propia, ya que el individuo actúa bajo su propia motivación, sin mediar lo que puede esperar el contexto de su comportamiento. Los motivos en el individuo para hacer lo adecuado es evitar el castigo y seguir al poder de las figuras de autoridad.^{4,6,7}

Nivel Moral convencional-conformidad

En este nivel del desarrollo del pensamiento moral, la conducta es controlada principalmente por las alabanzas y censuras que recibe el individuo dentro del contexto social. Se presentan las buenas relaciones y aprobación de

los demás, lo cual, consiste en tomar consciencia de la situación del otro, tomar en consideración su punto de vista y relacionarlo con el de otros individuos. Tienen relevancia los sentimientos, acuerdos y expectativas compartidas, sin embargo, todavía no se llega a una generalización de los acuerdos. Lo justo, para esta fase, es la convivencia en relación a lo que los demás esperan del comportamiento propio. Esto significa, adoptar el rol de ser un buen amigo, buen compañero, buen familiar, etc. La confianza, lealtad, respeto y la gratitud, son indicadores de aspectos positivos en la interacción con el otro.^{4,6,7}

Nivel de Moralidad Post Convencional

Este tercer nivel del desarrollo del pensamiento moral, se caracteriza por la comprensión que cada individuo tiene sobre los valores y derechos (que son anteriores a cualquier construcción social), los cuales se comprenden desde diferentes configuraciones individuales, por ejemplo, los mecanismos formales en relación al contrato social, la imparcialidad y los diversos procedimientos legales. Aquí se resalta la diferenciación entre lo moral y lo jurídico y la dificultad de ajustar ambas posturas.^{4,6,7}

En este nivel, lo justo se torna en relación a tener consciencia de la diversidad de valores y juicios que pueden pertenecer a los diversos individuos o agrupaciones que conforman lo social. Los derechos a la vida y a la libertad se suelen considerar por encima de cualquier acuerdo social. La razón para actuar en relación a lo justo, es la obligación de respetar el contrato social, de manera que, con este cumplimiento de las leyes en beneficio del propio individuo, también se encuentra beneficiando al resto del sistema social, para lo cual, se configuran las leyes y deberes sociales orientados a beneficiar a la mayor cantidad de individuos.^{4,6,7}

Lo justo en esta etapa es seguir los principios éticos que son concordantes con la razón. Los principios universales son la igualdad de los derechos entre todos los individuos y el respeto a su dignidad. La motivación para actuar ante lo justo es la racionalidad, que permite discernir los principios que apoyan al adecuado desarrollo social. Por tal razón, una vez alcanzada esta etapa se habla de autonomía moral del individuo, que sería el punto máximo en el desarrollo del pensamiento moral de los seres humanos.^{4,6,7}

Daño Cerebral Adquirido y Pensamiento Moral

Como se ha podido observar, el pensamiento moral tiene un desarrollo ontogénico que se proyecta desde lo simple a lo complejo, en donde, a medida que el individuo crece va adquiriendo mayor capacidad para ir desenvolviéndose en el medio social, mediante el respeto de sus diferentes normativas.

Ahora bien, es cierto que el pensamiento moral, una vez que se ha desarrollado completa o parcialmente, se mantendría estable, no obstante, podría existir un aconte-

cimiento fortuito que podría alterar su funcionalidad, haciendo que el ser humano retroceda a algún estadio de desarrollo previo: el daño cerebral adquirido.

En tal sentido, en el siguiente apartado se realizará un análisis de casos clínicos afectados por daño cerebral adquirido, en donde, se tomará en consideración las zonas de su lesión y la alteración del funcionamiento del pensamiento moral.

Phineas Gage

Uno de los sucesos más llamativos en el estudio de la afectación cerebral, es lo vivido por Phineas Gage, quien, antes de sufrir un daño cerebral, era un excelente trabajador en el negocio de los ferrocarriles y que por un accidente se lesionó la estructura anatómica cerebral con mayor implicación para el funcionamiento del pensamiento moral, la zona orbital del lóbulo frontal.⁸

Lo relevante de lo sucedido con este primer caso tiene que ver con su antes y después del pensamiento moral, ya que allegados de Gage, describían que antes de su accidente cerebral, era un hombre muy respetuoso con los demás, cumplía con las normas establecidas en el sistema social, su lenguaje era el de un caballero, en su trabajo, su jefe inmediato superior afirmaba que era el mejor empleado, e incluso, lo nombraron jefe de un grupo de operarios, se caracterizaba por ser un buen esposo, excelente padre y responsable con sus obligaciones en general.²

Basándonos en la teoría del desarrollo del pensamiento moral de Kohlberg,⁴ el comportamiento de Gage, antes de sufrir el daño cerebral, era característico de un ser humano que alcanzó un nivel del pensamiento moral post convencional, ya que Phineas (antes del accidente) comprendía perfectamente que cada individuo posee valores y derechos que son anteriores a la construcción social, respetaba los derechos a la vida y la integridad de los individuos que lo rodeaban.

Todo ese panorama alentador de un ser humano ejemplar, de un hombre educado, un caballero, entre otros adjetivos que se le pueden otorgar a un hombre insertado dentro de las normativas sociales, se fue al tacho de la basura. El 13 de septiembre de 1848, alrededor de las 16h30, en

una locación al sur de Duttonsville en un pueblo llamado Cavendish (Estados Unidos de Norteamérica), durante una tarde calurosa, un monstruo nació y un ser respetuoso de las normas sociales moría. Todo pasó porque la carga de pólvora con la que se abría paso a las rieles del ferrocarril de Gage, explotó antes de tiempo y proyectó una barra de hierro que atravesó su pómulo izquierdo y salió por la parte superior de su cráneo⁸ (ver Figura 1).

Lo sorprendente de todo, es que Gage sobrevivió al accidente y cuando ya estuvo médicamente estable, empezó a presentar un cuadro comportamental muy preocupante, donde sus más allegados afirmaban que, Gage ya no era más Gage. Su cuadro conductual se caracterizaba por presentar una incapacidad de controlar los impulsos automáticos, tener una reacción infantil ante las diferentes situaciones, dificultades en el respeto al otro. Las mujeres, que antes sabían que él era un caballero, ya no podían pasar a su lado porque presentaba una desinhibición verbal que hacía que exteriorice todo tipo de pensamiento soez y sexualmente inadecuado. En su trabajo, ya no era el hombre responsable de antes, lo cual le hizo merecedor de un despido. En fin, ya no era más el hombre que respetaba normas sociales o resolvía una discusión mediante el diálogo; después de su daño cerebral, la impulsividad y agresividad lo dominaban.²

Entonces, vale preguntarse ¿qué sucedió a este hombre ejemplar, por qué se generó un cambio tan grande en su comportamiento? Una aproximación en la respuesta de este complejo cuestionamiento se lo puede realizar en torno a lo descrito en la teoría del desarrollo del pensamiento moral,⁴ que permitiría interpretar a Gage, que si bien, antes de su daño cerebral adquirido presentaba un pensamiento moral en la cúspide del desarrollo que puede mostrar un actor social, luego de que sobreviviera a la barra de hierro hirviendo incrustada en su cerebro, su pensamiento moral retrocedió a uno de los niveles más incipientes de su desarrollo, identificado como el nivel pre convencional, ya que para Gage, ya no existían normas de convivencia que seguir, parámetros sociales explícitos o implícitos que respetar; en él, emergieron los impulsos instintivos del cerebro reptiliano que todos los seres humanos controlamos para poder actuar aceptablemente en sociedad.²

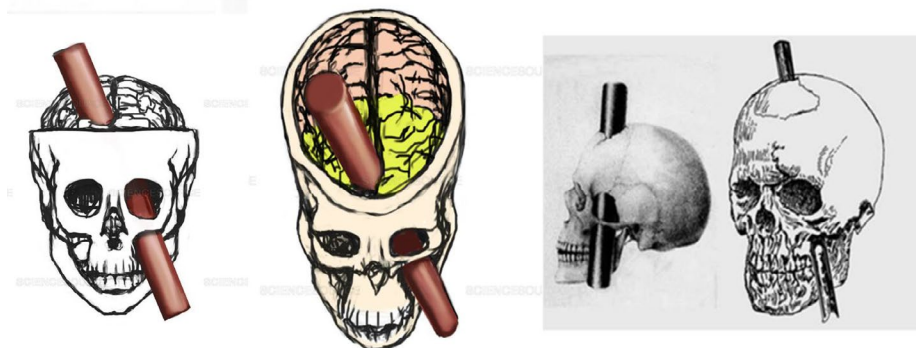


Figura 1. Trayectoria de la barra de hierro que se incrustó en el lóbulo frontal de Phineas Gage.

Por otro lado, desde una interpretación neuropsicológica, el pensamiento moral es una habilidad mental de alta complejidad, que permite orientar el comportamiento del individuo en base a las normas sociales acordadas en el contrato social, mediante una auto-regulación consciente del individuo, en donde, juegan un papel estelar, funciones de regulación del comportamiento conocidas como funciones ejecutivas.⁹ Esta afirmación tiene un importante sentido, ya que, el sustrato neurobiológico de las funciones ejecutivas es el lóbulo frontal,^{1,10,9} de manera que, no es coincidencia alguna que Gage haya perdido la habilidad mental para respetar normativas sociales, por la afectación frontal orbital que sufrió.

El caso NN

Ramos y Bolaños¹¹ presentaron el caso de un joven de 25 años que producto de un traumatismo craneoencefálico, que afectó su lóbulo frontal, presentó un comportamiento no orientado a respetar los parámetros sociales establecidos en relación al respeto del otro.

Los autores describen que, el joven al que denominan NN, previo a su accidente cerebral, era un excelente estudiante y el orgullo de sus padres por su buen comportamiento, incluso, era un gran prospecto para desempeñarse como diplomático, contexto en donde ya trabajaba antes de su accidente. Sin embargo, una tarde, un automóvil lo atropelló, siendo su cerebro el que llevaría la peor parte.

Luego de su estabilidad médica, los padres de NN acudieron a una serie de profesionales, quienes evaluaron su inteligencia (con resultados aparentemente normales) y realizaron procesos de intervención psicoterapéutica y farmacológica, sin obtener mayores mejoras a su problemática de respeto a la integridad del otro.

Los padres de NN informaban un cambio extremadamente catastrófico para la familia, ya que cuando una persona tenía una idea en contra de NN, se descontrolaba de inmediato y agredía físicamente a la persona con la que se encontraba discutiendo. Una situación típica de este signo clínico, se presentaba cuando NN escuchaba que alguien hablaba algo en contra de lo que éste manifestaba.

Según la teoría de Kohlberg,⁴ el segundo nivel del pensamiento moral es el convencional, el cual, en su primera etapa se compone por las expectativas, relaciones con pares y conformidad interpersonal. Justamente, en esta etapa el ser humano toma consciencia de la situación del otro, toma en consideración su punto de vista y lo relaciona con el de los otros individuos. En esta etapa, el pensamiento moral todavía no llega a los acuerdos sociales.

Basado en la descripción anterior, se podría afirmar que el desarrollo del pensamiento moral de NN post daño cerebral, retrocedió a la etapa inicial del nivel convencional, en donde se tiene dificultad para tener presente la realidad y punto de vista del otro, la interacción con su propio pensar y el llegar a un acuerdo luego de un probable debate.

En este punto, empieza a emerger una primera conclusión en torno al daño cerebral y el desarrollo del pensamiento moral, que invita a reflexionar que, un ser humano con un daño frontal es probable que retroceda a un estadio anterior del desarrollo del pensamiento moral, ya que, como se ha descrito en los dos casos previos, antes del daño cerebral de NN su pensamiento moral se encontraba en los hitos del desarrollo máximo, sin embargo, luego de su daño, retrocedió a niveles de desarrollo inferior.

El paciente Elliot

Antonio Damasio² presentó el interesante caso de Elliot, un paciente al cual se le extirpó parte del cíngulo anterior del lóbulo frontal debido a un tumor. Este caso, antes de ser sometido a esta intervención, era un excelente esposo, gran negociante, buen padre y había cumplido un excelente rol como modelo para sus hermanos. Luego de que a Elliot se le extirpara el tumor, junto a partes importantes del lóbulo frontal, presentó algunos cambios en su vida. Elliot mantenía su habilidad cognitiva general, es más, Damasio cuenta que su paciente lograba puntuar dentro de la normalidad en todos los tests que medían las funciones mentales cognitivas más desarrolladas en el ser humano, incluso, lo evaluaron con las pruebas de dilemas morales basadas en la Teoría de Kohlberg,⁴ donde mostraba o puntuaba tener un desarrollo moral pos-convencional de lo más complejo.

Sin embargo, en la vida real no era un hombre con el éxito social que evidenciaba a la evaluación neuropsicológica en el consultorio de Damasio, en donde Elliot se mostraba inteligente, diplomático, encantador, amable y algo misterioso, no obstante, este joven presentaba una afectación muy importante en su vida real: el tomar malas decisiones, lo cual le impedía actuar como un ser social exitoso.²

Luego de la intervención quirúrgica, perdió a su mujer y se involucró con alguien que se aprovechó de todos sus bienes económicos, invirtió (mediante engaños) su dinero en negocios que lo llevaron a la bancarrota, ya no era capaz de mantenerse en un trabajo; a diferencia de Gage o NN, Elliot no presentaba un comportamiento de agredir al otro o irrespetarlo. Su problema era tomar decisiones considerando las intenciones del otro, es decir, ahora Elliot no era capaz de proyectarse o interpretar posibles engaños del otro, ahora actuaba con una ingenuidad social.¹⁶

El retroceso del pensamiento moral de Elliot se lo podría comprender como característico del nivel moral convencional-conformidad, ya que en este momento del desarrollo el ser humano, que se encuentra en la pre adolescencia, actúa bajo las alabanzas y censuras que recibe del contexto social, en donde lo que más le interesa es quedar bien con el contexto que lo rodea.⁴ De tal manera, si Elliot era invitado a invertir todo su dinero en algún negocio absurdo, éste lo hacía porque el contexto así influía en él, demostrando así este apasionante signo de déficit frontal.

El paciente HM

Henry Molaison, clásicamente conocido como HM, fue un paciente que padecía de una epilepsia intratable localizada en zonas mediales de los lóbulos temporales y que, para eliminar el foco epileptógeno, se decidió extirpar gran parte del lóbulo temporal medial (parte del hipocampo, giro hipocampal y la amígdala), dejando sin funcionamiento estructuras cerebrales implicadas en la memoria.¹²

Lo interesante del caso HM es que luego de esta cirugía cerebral, su capacidad para aprender se vio fuertemente afectada, debido a una amnesia anterógrada que se le generó, sin embargo, su pensamiento moral estaba conservado; HM todavía podía controlar a la bestia impulsiva que emergió en Gage o a NN luego del daño frontal.¹²

Siguiendo la teoría de Kohlberg,⁴ el paciente HM antes y después de la afectación cerebral, se mostraba como un individuo que enmarcaba su comportamiento dentro de los derechos, obligaciones y principios éticos universales estipulados en el contrato social. De manera que, HM siempre fue un individuo con un nivel de desarrollo del pensamiento moral post convencional. Nótese que HM su-

frió una afectación a nivel temporal, no frontal, de manera que, las estructuras cerebrales que estarían involucradas con en el pensamiento moral se mantuvieron intactas.

Funcionamiento Cerebral y Pensamiento Moral

Luria¹ propone que el cerebro se organiza en tres unidades funcionales (Figura 2): la primera se encarga de regular el estado de alerta y el tono cortical necesario para realizar alguna actividad; la segunda unidad, nos permite percibir e interpretar los estímulos que se encuentran alrededor (lóbulo occipital y encrucijada parieto-temporo-occipital), y la tercera unidad, se encarga de planificar, ejecutar y verificar la actividad mental y comportamental (sistema cerebral frontal).

Nótese que, cada unidad tiene un posicionamiento anatómico diferente, ya que en el cerebro no se da un amontonamiento de neuronas que hacen siempre lo mismo estén donde estén, sino que, existe una especialización de las funciones e interacción de las mismas.² Ahora, la importancia de la descripción previa, radica en comprender qué sucedió con el pensamiento moral de los casos descritos.

Gage sufrió un daño a nivel frontal orbital y presentó la mayor afectación en el pensamiento moral de los casos descritos, incluso, llegó a perder en la totalidad el nivel de funcionamiento adquirido de su pensamiento moral o, como Lezak la llamaría,⁹ la función ejecutiva que permite el respeto de las normas socialmente establecidas. NN no presentó el retraso del pensamiento moral que sufrió Gage, sin embargo, se afectó su capacidad de respetar a los individuos con los cuales presentaba desacuerdos. Elliot presentaba una afectación cerebral de mayor complejidad, donde las normas sociales explícitas estaban claras para su comportamiento, sin embargo, las implícitas para nada, ya que esa voz interna que nos dice “detente ese es un mal negocio” no estaba presente en él. En la Figura 3 se expone la afectación a nivel neuroanatómico de cada uno de los casos descritos.

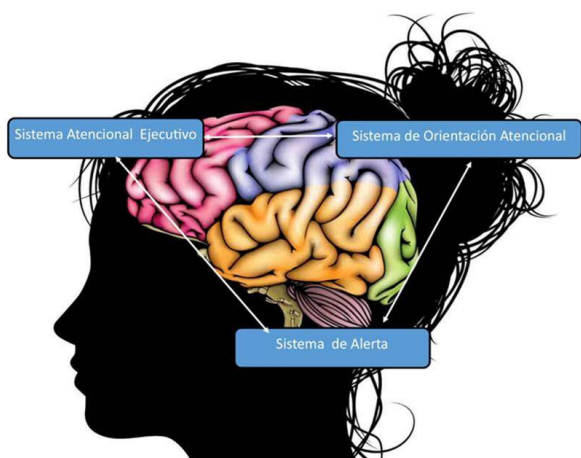


Figura 2. Descripción anatómica de las Tres Unidades Funcionales del Cerebro

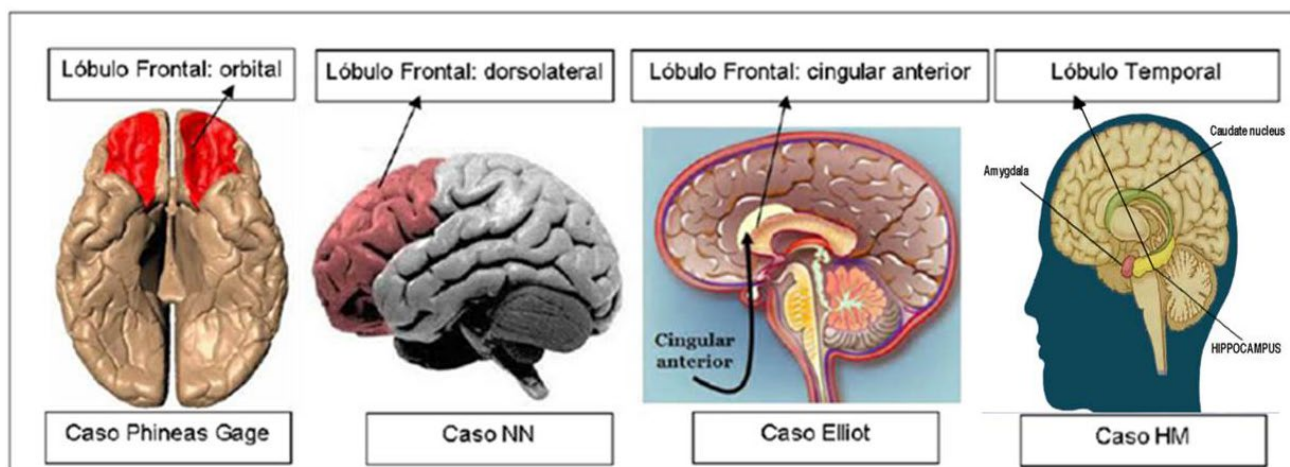


Figura 3. Descripción de la afectación neuroanatómica de los casos citados.

Es importante destacar que el lóbulo frontal tendría una implicancia directa en la meta cognición (zonas dorsolaterales), regulación de la motivación y la emoción (zonas del cíngulo anterior) y el respeto a las normas sociales y regulación del comportamiento en base a los parámetros sociales (zonas orbitales).¹³ Por tanto, debe notarse que en todos los casos descritos, a excepción del caso HM (con un daño cerebral temporal), luego de su daño cerebral frontal tuvieron serias dificultades en el desempeño del pensamiento moral y conservadas otras funciones cerebrales básicas, como el movimiento, el lenguaje, la percepción, entre otras, permitiendo identificar así, al pensamiento moral, junto con las funciones ejecutivas, como las habilidades mentales más desarrolladas del ser humano y con una relación directa con los sistemas frontales cerebrales.

Discusión y Conclusiones

En esta investigación de tipo documental se tuvo como finalidad analizar el desempeño del pensamiento moral luego del daño cerebral adquirido, para lo cual, se analizó el cuadro clínico presentado por varios casos que han padecido un daño cerebral adquirido.

El análisis partió de la descripción de las etapas del desarrollo del pensamiento moral, que sirvieron como sustento teórico para el posterior análisis de los casos, en donde se expuso que el pensamiento moral se compone por tres grandes etapas: pre-convencional, moral convencional-conformidad y moralidad post convencional.

Posteriormente, se analizó el pensamiento moral de pacientes con daño cerebral adquirido. En este apartado se expuso el caso de Phineas Gage, NN, Elliot y HM, en donde se pudo identificar que los daños cerebrales a nivel frontal producen retrocesos en el desempeño del pensamiento moral, mientras que, en otras estructuras como en el lóbulo temporal no afectan a esta habilidad mental. En tal sentido, los daños estructurales del cerebro de cada uno de los casos analizados, proyecta a resaltar el papel del lóbulo frontal como sustento neurobiológico del pensamiento moral.

Esta afirmación puede ser interpretada desde postulados teóricos que afirman que el desarrollo ontogénico del lóbulo frontal de los seres humanos avanza en su complejidad a la par de la edad, en donde, a medida que el ser humano crece, el respeto a las normas sociales y la auto-regulación incrementan de forma paralela.¹⁴

Como se ha podido observar, es que si bien, el pensamiento moral puede estar totalmente desarrollado en un ser humano, el daño cerebral adquirido a nivel frontal, puede hacer que el sujeto que lo sufrió, retroceda a un estadio anterior del pensamiento moral, haciendo que las estructuras cerebrales de una organización inferior tomen el control del comportamiento, como por ejemplo, como lo afirmaría McLean: si se daña el neocórtex, el ce-

rebro reptiliano o límbico tomaría la dirección de la conducta y la cognición del individuo;¹⁵ de la misma manera sucedería en el pensamiento moral, donde un nivel de desarrollo previo tomaría el control, cuando el nivel inmediato superior se ha dañado.

Del análisis realizado hasta este punto surgen varios puntos relevantes para la práctica clínica neuropsicológica, que tiene que ver con aspectos como la evaluación neuropsicológica, en donde se pueda determinar el nivel, lo más exacto posible, del desarrollo del pensamiento moral al cual puede retroceder un paciente luego de un daño frontal, para lo cual, es indispensable que trabajemos en el desarrollo de reactivos que puedan valorar los hitos de complejidad del pensamiento moral adaptados para individuos con daño cerebral frontal.

Otro punto en el cual se identifica una implicación clínica del estudio teórico presentado, es la necesidad de desarrollar procedimientos neuropsicológicos de rehabilitación del pensamiento moral, de manera que, se pueda contar con protocolos de intervención estandarizados y que puedan servir en beneficio de personas con daño frontal.

Finalmente, para investigaciones futuras, sería interesante relacionar el desarrollo del pensamiento moral y cerebral, en investigaciones de tipo longitudinal con pacientes controles y con daño cerebral adquirido, que permitan esclarecer esta apasionante relación entre el comportamiento, respeto de normas sociales, cognición y funcionamiento cerebral.

Referencias

1. Luria A. El cerebro en acción Barcelona: Editorial Martínez Roca; 1984.
2. Damasio A. El error de Descartes Santiago de Chile: Editorial Andrés Bello; 1994.
3. Ardila A, Ostrosky F. Guía para el diagnóstico neuropsicológico: Recuperado de: www.ineuro.cucba.udg.mx
4. Kohlberg L. The Development of Children's Orientations Toward a Moral Order. *Human Development*, 10. 2008;; p. 167-174.
5. Bryant D, Wang F, Deardeuff K, Zoccoli E, Nam C. The Neural Correlates of Moral Thinking: A Meta-Analysis. *International Journal of Computational & Neural Engineering*, 3 (2). 2016;; p. 28-39.
6. Kohlberg L, Levine C, Hewer A. Moral stages: A current formulation and a response to critics. *Contributions to Human Development*, 10. 1983;; p. 167-174.
7. Papalia D, Wendkos S, Duskin R. Psicología del desarrollo. De la infancia a la adolescencia. México D.F.: McGrawHill; 2009.
8. Aravena F. La vida eterna de Phineas Gage Santiago, Chile: Ediciones B Chile S.A.; 2015.
9. Lezak M. *Neuropsychological Assessment*. 3th Edition Oxford: University Press; 1995.

10. Goldberg E. El cerebro ejecutivo. Lóbulos frontales y mente civilizada. Barcelona: Editorial Crítica Drakontos; 2002.
11. Ramos C, Bolaños M. Análisis neuropsicológico de un caso con alteración de la función ejecutiva. Revista Chilena de Neuropsicología, 9 (1-2). 2014;; p. 41-43.
12. Lubrini G, Periañez J, Ríos-Lago M. Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica. In Muñoz E. Estimulación cognitiva-Módulo Didáctico 1. Barcelona, España: Eureka Media, SL; 2009. p. 1-37.
13. Delgado-Mejía I, Etchepaborda M. Trastornos de las Funciones Ejecutivas. Diagnóstico y Tratamiento. Revista de Neurología, 37 (1). 2013;; p. S95-S103.
14. Anderson P, Reidy N. Assessing Executive Function in Preschoolers. Neuropsychol Rev, 22. 2012;; p. 345-360.
15. Barcia-Salorio D. Introducción histórica al modelo neuropsicológico. Revista de Neurología, 39 (7). 2004;; p. 668-661.
16. Ramos-Galarza, C. The Gambler: Afectación neuropsicológica de la toma de decisiones. Cuadernos de neuropsicología, 9 (3), 2015;; p. 1-7.

Encefalopatía Posterior Reversible en el Contexto de la Eclampsia. Reporte de Caso y Revisión de la Literatura.

Reversible Posterior Encephalopathy In The Context Of Eclampsia. Case Report And Review Of Literature.

Luis Javier Unigarro¹, Liliana Torres¹, Marcelo Castelo¹, Freddy Sánchez¹, Daniel Feliz¹, Alejandro Mora¹, Carlos Rivera¹,
Guido Mascialino², Esteban Ortiz-Prado² y Jorge E. Vascones²

Resumen

El síndrome de la encefalopatía posterior reversible conocido como (PRES) es un trastorno neurológico caracterizado por cefalea, alteraciones visuales, deterioro del estado de consciencia, crisis convulsivas y déficits neurológicos variados que tienen como causa, el incremento severo de la presión arterial. Los trastornos hipertensivos del embarazo, principalmente la preeclampsia y eclampsia, siguen siendo una de las causas principales de la morbilidad y mortalidad durante el embarazo, causando complicaciones neurológicas que van desde las crisis convulsivas únicas hasta el desarrollo de estatus convulsivos y del advenimiento de eventos cerebrovasculares potencialmente mortales. Describimos la presentación del síndrome de encefalopatía posterior reversible en una adolescente embarazada quien desarrolló un trastorno hipertensivo del embarazo.

Palabras clave: Eclampsia; Preeclampsia; Encefalopatía posterior reversible.

Abstract

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a rare neurological disorder characterized by headaches, visual disturbances, altered level of consciousness, seizures, and a variety of neurological deficits that are caused by a severe increase in blood pressure. Hypertensive disorders of pregnancy, mainly preeclampsia and eclampsia, continue to be one of the main causes of morbidity and mortality during pregnancy worldwide, causing neurological complications ranging from singular seizures to the development of status epilepticus and the advent of potentially fatal cerebrovascular events. We describe the presentation of posterior reversible encephalopathy syndrome in a pregnant adolescent who developed a hypertensive disorder of pregnancy.

Keywords: Eclampsia; Preeclampsia; reversible posterior encephalopathy.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

Caso Clínico

Adolescente de 16 años, sin antecedentes clínicos, cursó primera gesta a término sin controles prenatales, es encontrada por su pareja tendida en el piso y auxiliada por el 911 que reportaron ausencia de respuesta al llamado o a estímulos físicos y dolorosos. La paciente estaba diáforética, cianótica, con presiones sistólicas y diastólicas elevadas (200/110), taquicárdica (126[°]), sangrado vaginal abundante con salida del feto el mismo que es declarado muerto, durante traslado a centro de especialidad. Durante el traslado presentó tres eventos convulsivos de aproximadamente 2 minutos de duración cada uno sin

recuperación del estado de consciencia entre los eventos. La paciente ingresa en malas condiciones generales y en emergencia presenta un nuevo evento convulsivo de 2 minutos de duración. La primera valoración neurológica nos da una escala de Glasgow (EG) de 5/15 (M3/O1/V1), pupilas de 3 mm de diámetro, hiporreactivas, respuesta plantar flexora bilateral presente, sin signos de lateralidad, con hipertensión arterial severa de 195/110, taquicardia (124 por minuto), taquipnea y con claros signos de hipoxemia clínica. En general, la paciente está en malas condiciones y por esta razón fue ingresada a unidad de cuidados intensivos (UCI) de nuestro centro con un diag-

¹Maternidad Isidro Ayora, Servicio de Terapia Intensiva, Quito, Ecuador
²OneHealth Research Group, Faculty of Medicine, Universidad De Las Américas, 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

nóstico de eclampsia que termina en estado convulsivo. Se inicia el manejo con sedación, ventilación mecánica y terapia anticonvulsiva. El primer control tomográfico en las primeras horas reveló zona hipodensa cortico-subcortical frontal derecha (Figura 3).

Debido a la progresión del cuadro, la paciente fue liberada de la ventilación mecánica consiguiendo un mejoramiento neurológico significativo (EG: 15/15) sin la presencia de signos de focalidad o de lateralidad, como complicaciones tempranas de su lesión tomográfica. La agitación psicomotriz fue controlada con antipsicóticos: haloperidol 5 mg IV cada 8 horas y la hipertensión arterial se manejó inicialmente con uso de nitroprusiato de sodio con dosis de hasta 10 ug/kg/min. Se asoció al manejo amlodipino 10 mg QD, Losartán 100 mg QD, Atenolol 50 mg VO QD y Doxazocina 8 mg VO QD, con buenos resultados posteriores a los 5 días post-inicio del cuadro. La paciente egresó de UCI con terapia anticonvulsiva a base de fenitoína 100mg VO cada 8 horas por 7 días. Egresó a sala general en buenas condiciones.

Revisión de la Literatura

La encefalopatía posterior reversible (PRES) fue por primera vez descrita en 1996 por Hinchey en un grupo de 15 pacientes quienes presentaron cefalea, trastornos del estado de conciencia, pérdida de la visión y crisis convulsivas! Ha sido relacionada con enfermedades hipertensivas del embarazo tales como la hipertensión arterial (HTA) crónica, y algunas enfermedades y terapias que conllevan a la inmunosupresión.² Su fisiopatología aparentemente ocurre cuando la autorregulación vascular cerebral es superada por la hipertensión arterial, desarrollándose un edema cerebral vasogénico por disrupción de la barrera hemato-encefálica causando la variedad de signos y síntomas descritos. La PRES causa que habitualmente se focalicen las lesiones radiológicas a nivel parieto-occipital, aunque el edema podría aparecer en cualquier región del sistema nervioso central, el mismo

que puede ser apreciado en imágenes como la tomografía axial computarizada (TAC) o la Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Esta condición es usualmente de difícil diagnóstico debido a su similitud con otras patologías hipertensivas durante el embarazo. Cuando el PRES es subdiagnosticada las complicaciones agudas de la madre pueden llegar a ser mortales si no se diagnostica y trata de manera oportuna y adecuada.²

Fisiopatología

En general se considera que en el PRES la pérdida de la autorregulación circulatoria cerebral y el edema responden a dos situaciones disímiles de etiología diversa y con características y variantes particulares: 1. La hipertensión arterial con hiperperfusión vascular y 2. La alteración de la función endotelial que teorizan sobre la formación de un edema vasogénico y citotóxico (Figura 1).⁴⁻⁶

Hipótesis vasogénica

A tensión arterial media de entre 60 y 120 mmHg corresponde a los límites de preservación de la autorregulación cerebral, sin embargo, en situaciones patológicas como durante la hipertensión arterial crónica, el límite se puede extender hasta unos 20mmHg por encima del dintel máximo.⁷ Así, una elevación brusca de la tensión arterial sobre estas cifras normales determinará el inicio de la pérdida de los mecanismos de autorregulación vascular, procesos seguidos por una significativa hiperperfusión, la consecuente activación de los canales de potasio dependientes de calcio,⁸ la consiguiente disfunción de la barrera hemato-encefálica y por ende la pérdida de las barreras protectoras cerebrales, contribuyendo de esta forma a la aparición del edema vasogénico cerebral (Figura 2).⁹ Los casos en los que la hipertensión arterial no supera cifras límites de autorregulación, la cascada de aparición del edema estaría comandada por distintos fenómenos que afecten la función endotelial.⁹

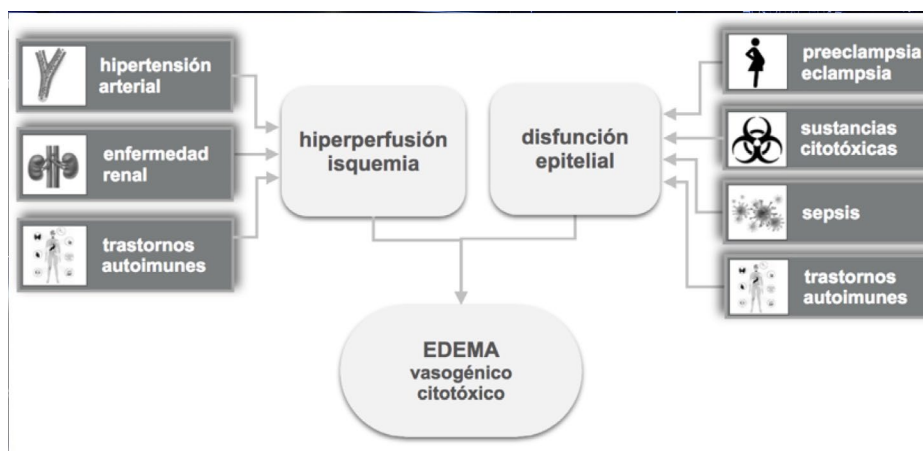


Figura 1. Fisiopatología del PRES.

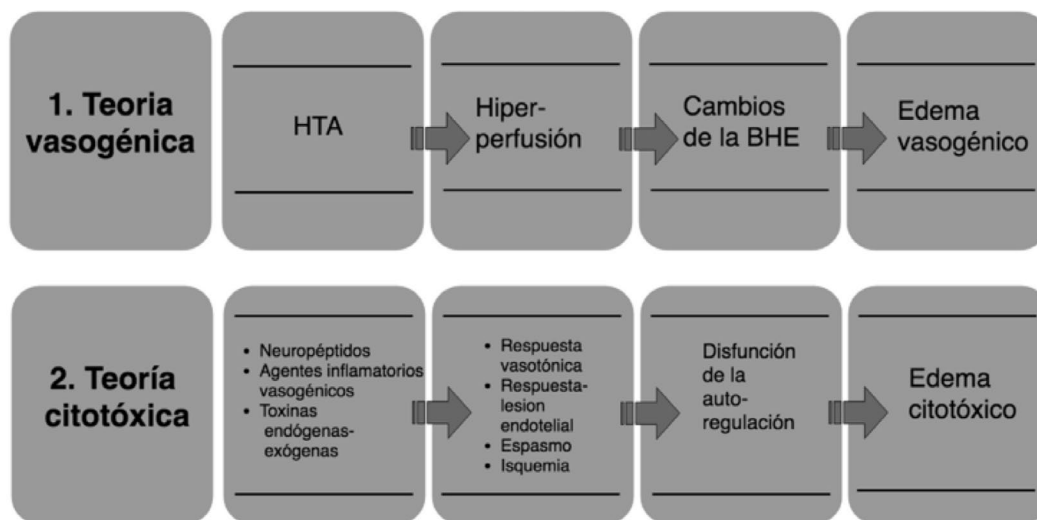


Figura 2. Fisiopatología del PRES. 1.Teoría vasogénica. 2.Teoría citotóxica.

Hipótesis citotóxica

Las citoquinas, lipopolisacáridos, toxinas exógenas, ácido lipoteicoico o peptidoglicano, el uso de fármacos citotóxicos así como el uso de terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras influenciaran en la aparición brusca de radicales libres y pueden determinar la aparición de una clara injuria endotelial local (Figura 2). Esta lesión está precedida por la liberación de sustancias vasodilatadoras que aumentan la permeabilidad vascular como la endotelina-1, sustancia propuesta como causante del posible desarrollo de un edema cerebral citotóxico.^{4,10,11}

La teoría inmunogénica

Parte de la activación de linfocitos T con consiguiente liberación de citoquinas que promueven el edema y la liberación local de mediadores inflamatorios como la histamina, los radicales libres, el óxido nítrico, la bradicinina y el ácido araquidónico pueden llevar a la inestabilidad vascular, desencadenar la cascada de hipoperfusión y generar una marcada disfunción de la barrera hematoencefálica⁴. La liberación de factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleuquina 1 y 6 (IL-1,6) y el interferón- γ (IF- γ) pueden inducir la adhesión y activación celular, con la consiguiente expresión de las moléculas como la endotelina-1, generando un potente efecto vasoconstrictor que conduce a vasoespasmo e isquemia cerebral marcadas.¹²

La teoría neuropeptídica

Esta teoría describe la liberación de la molécula de endotelina-1, la prostaciclina y el tromboxano A2 (TXA2), todos potentes vasoconstrictores y pro-agregantes plaquetarios que pueden estar vinculados con la generación de estímulos espasmódicos en los vasos sanguíneos.^{4,10,13}

Se especula sobre el efecto protector del sistema nervioso simpático ante la elevación nociva de la tensión arterial, que es más notable en los árboles arteriales donde presentan mayor densidad de fibras en el plexo nervioso autónomo perivascular, como es el caso de la arteria carótida interna, frente a una menor densidad nerviosa simpática en el sistema vertebrobasilar, volviéndose más susceptible dicha zona a presentar trastornos de autorregulación en su territorio.⁵

Características Clínicas

La presentación clínica del síndrome de PRES inicia con la aparición de hipertensión arterial, para luego de manera aguda o subaguda -esto es días a semanas- presentar trastornos neurológicos como alteraciones cuantitativas y cualitativas de la conciencia, déficits cognitivos, estupor, somnolencia o coma. La crisis convulsivas, tanto focales como generalizadas -que pueden terminar en un estado convulsivo- es una de las más graves complicaciones del síndrome de PRES, complicación presente hasta en un 13%. Las alteraciones visuales como la hemianopsia, ceguera cortical, disminución de la agudeza visual por afectación de los lóbulos occipitales, están presentes en más de dos tercios de todos los pacientes. Otros síntomas descritos son la cefalea, náuseas y vómitos, alteraciones neurológicas focales y síntomas mielopáticos.¹⁴⁻¹⁶

Neuroimagen

La aparición de edema subcortical, bilateral simétrico en la región occipito-parietal, es el hallazgo más común; también se describen edema asimétrico frontal, o edema vasogénico confluyente frontal, parietal y temporal, hallazgos que se observan en la imagen de resonancia

magnética. La tomografía simple de cráneo puede llegar a ser normal o presentar imágenes inespecíficas, aunque puede también revelar hipodensidades en las regiones típicas de presentación del edema. Tanto la RMN como la TAC son de valiosa utilidad para el diagnóstico del síndrome de PRES y sus posibles complicaciones como lo son el sangrado o isquemia.¹⁷

Diagnóstico

Hasta la fecha, se propone como criterios para diagnóstico del síndrome de PRES tres pilares fundamentales, los síntomas neurológicos de inicio agudo, la aparición de edema vasogénico focal en la neuroimagen y la reversibilidad tanto de la clínica como de los hallazgos radiológicos.

Tratamiento

Medidas generales de soporte y sintomático; en la actualidad no existe estrategia terapéutica específica disponible.^{18,19} El punto principal del tratamiento consiste en el manejo de la enfermedad desencadenante.

Convulsiones: Para su control, se prefieren medicamentos antiepilépticos intravenosos que puedan ser administrados rápidamente, como las benzodiazepinas intravenosas; de segunda línea: fenitoína, fenobarbital y si persisten las crisis, la infusión intravenosa titulada de midazolam, propofol o tiopental hasta el cese de la actividad convulsiva.^{20,21}

Uso de sulfato de magnesio en las pacientes con preeclampsia/eclampsia tiene un buen soporte en la evidencia;²² además se ha visto su utilidad en el control de HTA en feocromocitoma, pero permanece desconocido el potencial del magnesio para tratar y prevenir las convulsiones por otras causas.²³

No hay consenso acerca del tiempo de duración del tratamiento anticonvulsivante, pero usualmente se retira la medicación una vez que el paciente se vuelve asintomático o revierten completamente las imágenes de las lesiones.¹⁹

Hipertensión arterial/ Encefalopatía hipertensiva: reducción de la presión arterial para prevenir o limitar el daño a órgano blanco. Las recomendaciones generales para el manejo de la emergencia hipertensiva (TAD ≥ 120 mmHg + signos de afectación a órgano blanco) son:

- Reducción del 25% de la tensión arterial en la primera hora.
- Reducir la TA a 160/100-110 en 2 a 6 horas.
- Reducir la TA a 135/85 en 24 a 48 horas.

El paciente deberá ser admitido en UCI para monitoreo continuo y descenso progresivo de la TA; se preferirán los medicamentos intravenosos inicialmente y comenzar la medicación oral antes del retiro de la medicación intravenosa.²³ Evitar el uso de nitroglicerina porque ha sido descrito el agravamiento del PRES con esta medicación.²⁵

Los fármacos de primera línea para tratamiento en las mujeres embarazadas son: Labetalol IV, hidralazina IV, nifedipina oral; segunda línea: esmolol, nicardipina (bomba de infusión), labetalol (bomba de infusión), nitroprusiato de sodio; este último se usará como último recurso y por el tiempo más corto posible, debido a que puede incrementar el edema cerebral en la madre, además del efecto tóxico del cianato y tiocianato sobre madre y el feto.²⁶

Se debe disminuir la dosis o suspender la medicación inmunosupresora cuando esta sea la causante.^{20,23}

Pronóstico

Las condiciones neurológicas y de imagen que se presentan en el PRES son reversibles en la mayoría de los pacientes. Las secuelas neurológicas habitualmente están relacionadas con las complicaciones hemorrágicas o isquémicas que pueden subsistir, de igual manera peores resultados se encuentran relacionados con pacientes que padecen de diabetes o con lesiones en cuerpo calloso.²⁷ Las principales complicaciones son la epilepsia, déficits motores y trastornos visuales.²⁸

Eclampsia

La enfermedad hipertensiva del embarazo está presente hasta en 10% de las gestaciones.²⁹ En América Latina esta patología ha sido señalada como responsable de al menos una cuarta parte de todas las defunciones en periodo gestacional en mujeres de la región.³⁰ Datos provenientes de otros países en vías de desarrollo estipulan que la presencia de esta entidad hipertensiva afecta de un 5% a un 8% de las mujeres con preeclampsia. En 1619 Varandaeus en su tratado de Ginecología acuñó el término de eclampsia, aunque existen descripciones de cefalea, alteraciones de la visión y convulsiones relacionadas con el embarazo no sano, desde el siglo V por Hipócrates.³¹

Definida como el desarrollo de crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas o coma inexplicable que puede estar asociado a la preeclampsia durante el embarazo, después de las 20 semanas de edad gestacional, durante o después del parto. Algunos estudios describen eclampsia en ausencia de proteinuria más HTA hasta eclampsia en ausencia de HTA.^{32,33}

Fisiopatología

La patogénesis y los mecanismos biológicos que participan en el desarrollo de las convulsiones eclámpicas continúan siendo objeto de investigación y aun se mantienen como un desafío, tanto en el espectro del diagnóstico como del tratamiento. Sobre la base de los hallazgos de imágenes cerebrales, la encefalopatía hipertensiva se ha tomado como el modelo para las anomalías del sistema nervioso central en la eclampsia.³⁴ De los mecanismos etiológicos implicados en la patogénesis

de convulsiones eclámpicas se incluyen dilatación vascular forzada y el vasoespasmo.³⁵

Existen dos hipótesis sobre los cambios vasculares asociados con la eclampsia, la pérdida de la autorregulación cerebral, secundario a las cifras elevadas de presión arterial lo que produce vasodilatación cerebral provocando hiperperfusión local con posterior edema intersticial o vasogénico y daño endotelial produciendo las crisis de eclampsia y un edema cerebral progresivo.³⁶

El vasoespasmo causa isquemia local dando lugar a la necrosis arterial e interrupción de la barrera hematoencefálica, lo que conduce a hipoperfusión cerebral, con áreas de isquemia-infarto y edema citotóxico.³⁷

En resumen el daño cerebral es causado por un fallo de la autorregulación relacionado con daño endotelial, exacerbado por cambios agudos o grandes en la presión arterial. Un hallazgo común en la eclampsia es el síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (PRES).³⁸

Características Clínicas

Los principales síntomas asociados con la eclampsia se ven en relación a la patología hipertensiva del embarazo, de ellos los principales son:

- Convulsiones o estado post ictal (100%)
- Cefalea (80%), generalmente frontal
- Edema generalizado (50%)
- Trastornos de la visión (40%), como visión borrosa y fotofobia
- Dolor abdominal en el cuadrante superior derecho con náuseas (20%)
- Amnesia y otros cambios en el estado mental

Las crisis convulsivas en el embarazo pueden agruparse en 3 categorías.

1. Crisis en pacientes con antecedentes de convulsiones antes del embarazo
2. Crisis convulsivas que no tienen relación con el embarazo de reciente aparición
3. Crisis convulsivas relacionadas con el embarazo

Las crisis convulsivas por eclampsia estarían en la categoría 3 conjuntamente con el síndrome encefalopatía posterior reversible.³⁹

Diagnóstico

La eclampsia es definida como el desarrollo de crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas o coma inexplicable que puede estar asociado a la pre-eclampsia durante el embarazo, después de las 20 semanas de edad gestacional, durante o después del parto.^{32,33,40-42}

Sibai, y algunos autores mencionan que el diagnóstico de eclampsia es seguro cuando está presente edema generalizado, hipertensión, proteinuria y convulsiones. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, la eclampsia puede estar asociada a pacientes con hiperten-

sión leve, sin edema y sin proteinuria. El distintivo del diagnóstico de la eclampsia es la hipertensión severa en un 20 al 54%, leve en un 30 a 60% y en algunos casos (16%), puede transcurrir sin hipertensión.^{32,33,43}

En lo referente a proteinuria en una serie de 399 pacientes con eclampsia, esta estuvo presente en el 48% de los casos. Existen algunos síntomas que pueden estar presentes antes o después de la crisis eclámpica como son: cefalea frontal u occipital persistente, visión borrosa, fotofobia, epigastralgia, dolor en hipocondrio derecho y estatus mental alterado, las pacientes pueden presentar uno de estos síntomas en un 59 – 75% de las veces.^{44,45}

Dentro del diagnóstico de la eclampsia tenemos que tener en cuenta el tiempo de aparición de la misma. Es así como, de un 38 – 53% de las veces, ocurre anteparto, en el postparto va en un rango del 11 al 44% siendo más común en las primeras 48 horas del parto. Existen reportes de hasta 23 días post parto y en estos casos una evaluación neurológica extensiva es necesaria para el diagnóstico incluyendo examen neurológico, imágenes cerebrales, test cerebrovascular, punción lumbar y exámenes de sangre.^{41,44}

Entre los diagnósticos diferenciales que deben tomarse en cuenta están algunas de las siguientes entidades nosológicas:

1. El accidente cerebrovascular de tipo hemorrágico ocasionado por la rotura de un aneurisma intracerebral o de una malformación vascular.
2. El embolismo arterial de origen graso, óseo o gaseoso.
3. La trombosis ya sea esta venosa o arterial siempre y cuando genere una encefalopatía hipóxica que deteriore en una lesión isquémica.
4. Tumores como los angiomas.
5. La encefalopatía hipertensiva.
6. Las convulsiones de origen epiléptico
7. Los tumores cerebrales no diagnosticados previamente.
8. La enfermedad trofoblástica gestacional metastásica
9. Algunas enfermedades metabólicas como la hipoglicemia o las alteraciones hidroelectrolíticas como la hiponatremia o hipocalcemia severa.
10. El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.
11. Alteraciones hematológicas como la trombofilia o la púrpura trombocitopénica trombótica.
12. El síndrome de punción postdural y algunos tipos de vasculitis cerebral.

La eclampsia puede tener algunas complicaciones tales como hemorragia intracraneal, estado convulsivo y las complicaciones inducidas por convulsiones pueden incluir mordedura en la lengua, traumatismo craneal, y aspiración.⁴⁶

Tratamiento

Se basa en los siguientes aspectos:

- La terminación del embarazo por cesárea
- Control de las crisis convulsivas y evitar que se presenten nuevos episodios.
- Control estricto de la HTA

La terminación del embarazo es considerada como el tratamiento más eficaz y el tratamiento definitivo de la eclampsia. La vía de terminación del embarazo se analizará dependiendo de las características individuales de cada una de las pacientes así como de la condición actual de la madre el momento del diagnóstico.⁴⁷⁻⁴⁹

El control de las crisis convulsivas se realiza con sulfato de magnesio según algunas de las guías actuales disponibles y aplicables para el Ecuador.⁴⁹⁻⁵¹ Usualmente estas guías indican un tratamiento que empieza con una dosis de impregnación de 6 gramos intravenoso (IV) en 20 minutos con control estricto por parte del personal de salud.

Una vez concluida la dosis de impregnación se empieza con una dosis de mantenimiento para prevención de convulsiones que tiene un rango que va desde 1 a 2 gramos/hora IV. En el caso de existir crisis convulsivas recurrentes deben tratarse con un bolo adicional de 2 gr. de sulfato de magnesio o, en su defecto, ir incrementando la dosis de infusión hasta llegar a 2 gramos/hora.

En todo tipo de paciente con enfermedad hipertensiva del embarazo se requiere mantener una supervisión clínica de la paciente asegurando la administración de sulfato de magnesio, controlando que:

1. La diuresis sea mayor a un 1 ml/kg/h.
2. Que la frecuencia respiratoria sea mayor a 16 respiraciones por minuto.
3. Y que el reflejo rotuliano esté presente.

Una vez asegurada la prevención de las crisis convulsivas la HTA debe ser controlada de una manera muy estricta. En términos generales, el objetivo primordial es reducir los niveles de presión arterial desde sus valores críticamente altos y de esta forma prevenir las complicaciones neurológicas que se pueden presentar, entre las que se destacan los accidentes cerebrovasculares, los cardiovasculares y la implicación neurológica que puede terminar en una encefalopatía hipertensiva grave potencialmente mortal.^{50,52}

Dentro de la terapéutica a ser recomendada y basada en la disponibilidad de fármacos en el Ecuador se recomienda el labetalol en aquellas mujeres con presiones diastólicas que son igual o mayor a los 105 a 110 mm Hg. Por otro lado, se recomienda la nifedipina a dosis de 10 mg vía oral (VO) cada 20 minutos, según el esquema de dosis respuesta siempre y cuando no se superen las dosis máximas recomendadas de 60 mg por toma.

Finalmente tenemos la opción terapéutica de usar hidralazina 5-10 mg IV si la presión diastólica es mayor

a 110 mm Hg, con un esquema abierto de administración con evaluaciones cada 15 a 20 minutos hasta completar los 40 mg IV.

Pronóstico

La mortalidad asociada a la eclampsia es responsable del 13% de la mortalidad materna a nivel mundial. Existen reportes de pacientes con alteraciones cognitivas posteriores presentes hasta años más tarde, asociadas con la concentración y la memoria, así como con las tareas relacionadas con el diario vivir, sobre todo durante situaciones complejas y estresantes pudiendo ser exacerbadas por la ansiedad y la depresión.^{53,54}

Discusión

El aumento repentino en las cifras tensionales hace que las mujeres embarazadas que presentan preeclampsia - eclampsia sean más propensas al desarrollo de la encefalopatía posterior reversible. La incidencia de esta enfermedad en este grupo poblacional es desconocida. Varios estudios la reportan entre el 7-20%,⁵⁵ ya que los síntomas que comparten estas dos entidades son similares, y los estudios de imagen como la TAC o IRM no se encuentran en los protocolos de manejo habitual de los síndromes hipertensivos del embarazo.

Se postula que la preeclampsia-eclampsia deriva en acumulación hídrica y edema por una predisposición vascular cerebral a una elevada conductividad hidráulica, así como a injuria endotelial.^{30,34} En el contexto del PRES vinculado con el embarazo, el organismo grávido emprende su propio sistema de protección frente al edema por la predisposición que este le da al cerebro a edematizarse, tal es el caso de la acción de neurotransmisores como la serotonina, que induce vasoconstricción arterial cerebral en lugar de dilatación donde la densidad nerviosa es mayor, o de factores angiogénicos como los receptores para factor de crecimiento endotelial vascular o el factor de crecimiento placentario que se incrementan en el embarazo a término y desaparecen con el parto. Esto podría explicar la predisposición al edema en caso de intolerancia a la hipertensión por parte de la respuesta nerviosa vascular cerebral durante el embarazo, y aparición de la encefalopatía posterior reversible 31. Es posible que tanto el edema vasogénico como citotóxico estén presentes en esta entidad.³⁴

El desarrollo del síndrome de PRES podría presentarse en pacientes embarazadas cuyas cifras tensionales no lleguen a valores de gravedad o incluso con presiones arteriales normales, de la misma manera que la eclampsia su presentación puede darse tanto en el embarazo como en el parto o el puerperio. El reconocimiento del síndrome de PRES en la embarazada con eclampsia es de vital importancia para realizar el cambio en el manejo terapéutico de las crisis convulsivas, la hipertensión arterial, la incorpo-

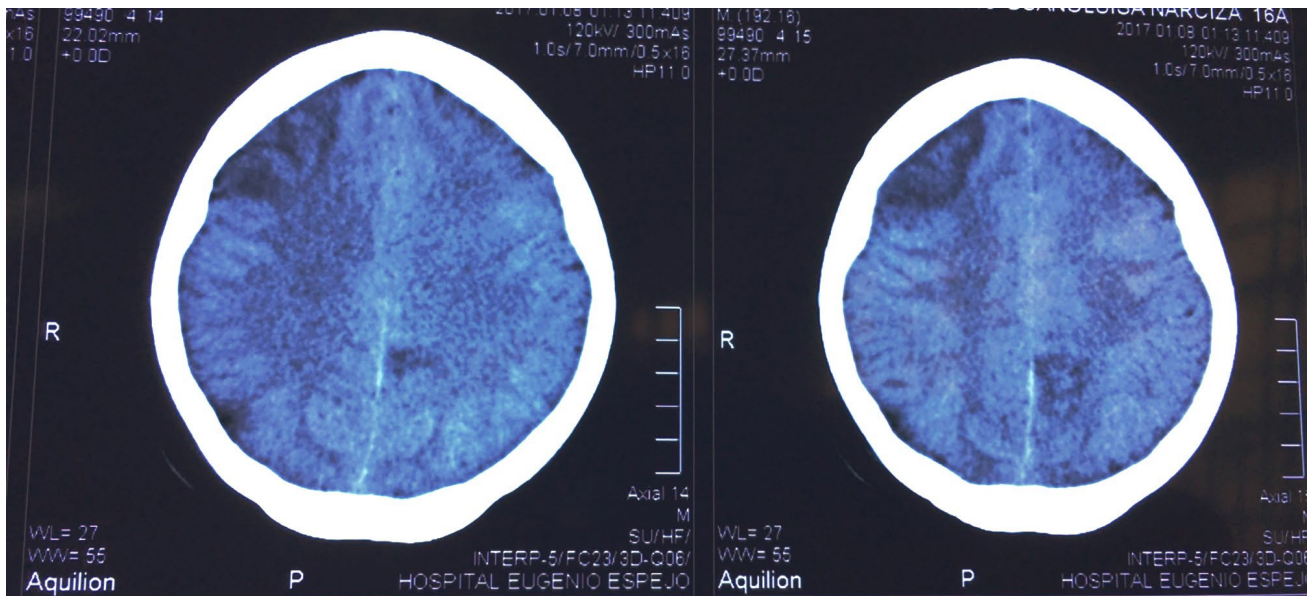


Figura 3. Tomografía simple de cráneo. Se observan áreas hipotecas córtico-subcortical región frontal y parietal derechas.

ración de exámenes de imagen para su diagnóstico, evitar las complicaciones y mantener la reversibilidad de los daños neurológicos que ambas patologías presentan.

Conclusiones

La encefalopatía posterior reversible es subdiagnosticada, y en las mujeres quienes desarrollan síndrome hipertensivo del embarazo lo es aún más, por esto la sospecha clínica es fundamental para su diagnóstico. Nosotros recomendamos sospechar encefalopatía posterior reversible en todas las pacientes embarazadas que desarrollan eclampsia donde las crisis convulsivas se han presentado en más de una ocasión o que hayan sido de difícil control, obligando al abandono en el manejo de las crisis convulsivas en torno a la eclampsia y se haya pasado al manejo de las crisis comiciales en torno a un síndrome convulsivo propiamente dicho, esto es con la incorporación de anticonvulsivos y/o sedación. El reconocimiento del síndrome de PRES en la gestante con síndrome hipertensivo es fundamental para evitar las complicaciones y mantener la característica de reversibilidad.

Referencias

- Hinchey, J. et al. A Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 334, 494–500 (1996).
- Tripathi, A., Sharma, A. & Kumar, R. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J. Obstet. Anaesth. Crit. Care* 4, 59 (2014).
- Vandenbossche, G. et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome including blindness caused by preeclampsia. *Facts Views Vis. ObGyn* 8, 173–177
- Granata, G. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome—Insight into pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun. Rev.* 14, 830–836 (2015).
- Staykov, D. & Schwab, S. Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom. *Nervenarzt* 83, 1013–1020 (2012).
- Hobson, E. V., Craven, I. & Blank, S. C. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Truly Treatable Neurologic Illness. *Perit. Dial. Int. J. Int. Soc. Perit. Dial.* 32, 590–594 (2012).
- Pedraza, R., Marik, P. E. & Varon, J. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review. *Crit Care* 12, 10
- Neurologic Aspects of Systemic Disease, Part I, Volume 119 - 1st Edition. Available at: <https://www.elsevier.com/books/neurologic-aspects-of-systemic-disease-part-i/biller/978-0-7020-4086-3>. (Accessed: 25th August 2018)
- Bartynski, W. S. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Part 2: Controversies Surrounding Pathophysiology of Vasogenic Edema. *Am. J. Neuroradiol.* 29, 1043–1049 (2008).
- Fischer, M. & Schmutzhard, E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J. Neurol.* 264, 1608–1616 (2017).
- Barbas, A. S. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome independently associated with tacrolimus and sirolimus after multivisceral transplantation. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* 13, 808–810 (2013).
- Bartynski, W. S., Boardman, J. F., Zeigler, Z. R., Shaddock, R. K. & Lister, J. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Infection, Sepsis, and Shock. *Am. J. Neuroradiol.* 27, 2179–2190 (2006).

13. Grillo, M., Martínez, M. Y. & Grillo, C. F. Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) durante la gestación. *26*, 8 (2010).
14. Bartynski, W. S. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Part 1: Fundamental Imaging and Clinical Features. *Am. J. Neuroradiol.* **29**, 1036–1042 (2008).
15. Lee VH. Clinical Spectrum of Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome | *Neurology* | *JAMA Neurology* | *JAMA Network*. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/795170>. (Accessed: 29th August 2018)
16. Kozak, O. S., Wijdicks, E. F. M., Manno, E. M., Miley, J. T. & Rabinstein, A. A. Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology* **69**, 894–897 (2007).
17. Casey, S. O., Sampaio, R. C., Michel, E. & Truwit, C. L. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Utility of Fluid-attenuated Inversion Recovery MR Imaging in the Detection of Cortical and Subcortical Lesions. *Am. J. Neuroradiol.* **21**, 1199–1206 (2000).
18. Trikha, A., Sharma, A. & Kumar, R. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J. Obstet. Anaesth. Crit. Care* **4**, 59 (2014).
19. Fischer, M. & Schmutzhard, E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J. Neurol.* **264**, 1608–1616 (2017).
20. Roth, C. & Ferbert, A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: what's certain, what's new? *Pract. Neurol.* **11**, 136–144 (2011).
21. Granata, G. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome—Insight into pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun. Rev.* **14**, 830–836 (2015).
22. Feske, S. K. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review. *Semin. Neurol.* **31**, 202–215 (2011).
23. Lamy, C., Oppenheim, C. & Mas, J. L. Chapter 109 - Posterior reversible encephalopathy syndrome. in *Handbook of Clinical Neurology* (eds. Biller, J. & Ferro, J. M.) **121**, 1687–1701 (Elsevier, 2014).
24. Malachias, M. V. B. et al. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 3 - Clinical and Complementary Assessment. *Arq. Bras. Cardiol.* **107**, 14–17 (2016).
25. Finsterer, J., Schlager, T., Kopsa, W. & Wild, E. Nitroglycerin-aggravated pre-eclamptic posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *Neurology* **61**, 715–716 (2003).
26. ElFarra, J., Bean, C. & Martin, J. N. Management of Hypertensive Crisis for the Obstetrician/Gynecologist. *Obstet. Gynecol. Clin.* **43**, 623–637 (2016).
27. Hinduja, A., Habetz, K., Raina, S., Ramakrishnaiah, R. & Fitzgerald, R. T. Predictors of poor outcome in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Int. J. Neurosci.* **127**, 135–144 (2017).
28. Heo, K. et al. Development of epilepsy after posterior reversible encephalopathy syndrome. *Seizure* **34**, 90–94 (2016).
29. Craici, I., Wagner, S. & Garovic, V. D. Review: Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test? *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* **2**, 249–259 (2008).
30. Khan, K. S., Wojdyla, D., Say, L., Gülmezoglu, A. M. & Van Look, P. F. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *The Lancet* **367**, 1066–1074 (2006).
31. Hernández, B. O. La enfermedad de las teorías. *Una Breve Hist. Preeclampsia GU* **6–7** (2008).
32. Douglas, K. A. & Redman, C. W. G. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* **309**, 1395–1400 (1994).
33. Mattar F. Eclampsia VIII. Risk factors for maternal morbidity - ScienceDirect. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000293780070216X>. (Accessed: 29th August 2018)
34. Williams KP, G. Pathophysiology of Eclampsia. *Clin. Mother Child Health* **12**, 1–2 (2015).
35. Sibai, B. M. Diagnosis, Prevention, and Management of Eclampsia. *Obstet. Gynecol.* **105**, 402 (2005).
36. Delgado, H. R. Cambios Hemometabólicos Y Hemodinámicos Cerebrales En Dos Modelos Experimentales: Edema Vasogénico Difuso Y Lesión Expansiva Intracerebral Tipo Hematoma. **276**
37. Vázquez-Flores, A. D., Domínguez-Borgua, A., Queza-Burgos, C., Karen, D. & Martin, J. F. Eclampsia y síndrome HELLP completo: el extremo de la complicación obstétrica. **7** (2013).
38. Townsend, R., O'Brien, P. & Khalil, A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integr. Blood Press. Control* **9**, 79–94 (2016).
39. Sibai, B. M. & Gary Cunningham, F. Chapter 12- Prevention of Preeclampsia and Eclampsia. in *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy (Third Edition)* (eds. Lindheimer, M. D., Roberts, J. M. & Gary Cunningham, F.) **213–225** (Academic Press, 2009). doi:10.1016/B978-0-12-374213-1.00012-4
40. Bell, M. J. A Historical Overview of Preeclampsia Eclampsia. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* **39**, 510–518 (2010).
41. Dziewas, R. et al. Late onset postpartum eclampsia: a rare and difficult diagnosis. *J. Neurol.* **249**, 1287–1291 (2002).
42. Ministerio de salud pública. Trastornos hipertensivos del embarazo: guía de práctica clínica. (Ministerio de Salud Pública, 2013).
43. Wilson, K. L. & Alexander, J. M. Seizures and intracranial hemorrhage. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* **40**, 103–120 (2013).
44. Sibai, B. M. Diagnosis, Prevention, and Management of Eclampsia. *Obstet. Gynecol.* **105**, 402 (2005).

45. Edlow, A. G., Edlow, B. L. & Edlow, J. A. Diagnosis of Acute Neurologic Emergencies in Pregnant and Postpartum Women. *Emerg. Med. Clin.* 34, 943–965 (2016).
46. American College of Obstetricians and Gynecologists & Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 122, 1122–1131 (2013).
47. Visintin, C. et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ* 341, c2207 (2010).
48. Lowe, S. A. et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 49, 242–246 (2009).
49. Ministerio de salud pública. Trastornos hipertensivos del embarazo: guía de práctica clínica. (Ministerio de Salud Pública, 2013).
50. MINSA-Mortalidad-Materna-Peru.pdf.
51. Sibai, B. M., Mercer, B. M., Schiff, E. & Friedman, S. A. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 171, 818–822 (1994).
52. Karen, D. A systematic review of the treatment and management of pre-eclampsia and eclampsia in Nigeria. 84
53. Michael Ross. What is the incidence of cognitive deficits following eclampsia? Available at: <https://www.medscape.com/answers/253960-78072/what-is-the-incidence-of-cognitive-deficits-following-eclampsia>. (Accessed: 25th August 2018)
54. Postma, I. R., Bouma, A., Ankersmit, I. F. & Zeeman, G. G. Neurocognitive functioning following preeclampsia and eclampsia: a long-term follow-up study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 211, 37.e1-37.e9 (2014).
55. Servillo, G., Apicella, E. & Striano, P. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in the parturient with preeclampsia after inadvertent dural puncture. *Int. J. Obstet. Anesth.* 17, 88–89 (2008).

Requisitos Para que Proceda la Responsabilidad Civil por Mala Práctica Médica.

Requirements For Civil Liability To Proceed Due To Medical Malpractice.

Oscar del Brutto

Resumen

Un médico está sujeto a responsabilidad civil en el ejercicio de su profesión. Bajo la ley ecuatoriana, esta responsabilidad se genera cuando se cumplen tres requisitos: actuación dolosa o culpable, daño al paciente y nexo causal entre la actuación y el daño. Cumplidos estos requisitos, nace la obligación de indemnizar. Indemnizar significa pagar una suma de dinero equivalente al daño sufrido por el paciente.

Palabras clave: Responsabilidad civil. Mala práctica médica. Lex artis.

Abstract

A physician is subject to civil liability in his professional practice. Under Ecuadorian law, civil liability arises when three requirements are met: fraud or negligence, harm and causation between the fraud or negligence and the harm. Once these requirements have been met, an obligation to compensate is born. Compensating means paying a sum of money equivalent to the patient's harm.

Keywords: Civil liability. Medical malpractice. Lex artis.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

Bajo la ley ecuatoriana, un médico puede estar sujeto a responsabilidad penal o civil en el ejercicio de su profesión. La responsabilidad penal se va a presentar cuando el médico encuadre su conducta en un delito tipificado por la ley. La consecuencia de la responsabilidad penal es la imposición de una sanción que, por lo general, consiste en la privación de libertad. En el Ecuador, esta clase de responsabilidad se encuentra regulada en el Código Orgánico Integral Penal. La responsabilidad civil se va a presentar cuando el médico obre de forma dolosa o culpable y provoque un daño al paciente. La consecuencia de la responsabilidad civil es que nazca la obligación de indemnizar el daño causado. En el Ecuador, esta clase de responsabilidad se encuentra regulada en el Código Civil. Aunque se trata de dos clases de responsabilidades legales distintas, nada obsta a que se acumulen. Así, es factible que un médico sea, a la vez, responsable penal y civilmente, en cuyo caso, además de ir a la cárcel, deberá indemnizar el daño causado.

La responsabilidad civil del médico puede ser contractual o extra-contractual. Hay responsabilidad contractual cuando la parte de un contrato incumple una obliga-

ción del contrato. Un ejemplo sería que se celebre una compraventa y el vendedor no entregue la cosa. Hay responsabilidad extra-contractual cuando una persona, dolosa o culpablemente, infiere un daño a otra sin que exista una obligación contractual. Un ejemplo sería el conductor de un vehículo que, contraviniendo las reglas de tránsito, atropella a un peatón y le produce lesiones. Para saber si la responsabilidad del médico debe calificarse de contractual o de extra-contractual, hay que atender a las circunstancias que originaron su actuación. Si el médico actuó con el consentimiento del paciente o de su representante, como si se llega a un acuerdo verbal sobre un tipo de procedimiento quirúrgico, entonces hay contrato y la responsabilidad será contractual. Si el médico actúa sin el consentimiento del paciente o de su representante, como si atiende al paciente en estado de inconciencia y sin el consentimiento de su representante, entonces habrá responsabilidad extra-contractual.

Una interpretación alternativa, que no es abordada por los autores consultados ni por la jurisprudencia ecuatoriana, es considerar que entre médico y paciente hay una relación cuasi-contractual. Cuasi-contrato es el hecho

voluntario y lícito que genera obligaciones. La agencia oficiosa es “un cuasicontrato por el cual el que administra sin mandato los negocios de alguna persona, se obliga para con ésta, y la obliga en ciertos casos.” Si llega a interpretarse que la expresión “negocios de alguna persona” incluye el cuidado de la salud, podría concluirse que, en los casos en los que el paciente no presta su consentimiento, se configura una agencia oficiosa entre médico y paciente. Esto sería relevante porque tendría incidencia en el tipo de culpa por la que respondería el médico. Así, si el médico actúa en una situación de emergencia, de “peligro inminente”, sólo respondería por culpa grave o dolo; y si el médico despliega su actividad impidiendo que otros ayuden al paciente, respondería por culpa levisima.

Para que proceda la responsabilidad civil, sea contractual o extra-contractual, la ley ecuatoriana exige el cumplimiento de tres requisitos: tiene que haber una actuación dolosa o culpable, tiene que existir un daño, y debe haber un relación de causalidad entre la actuación dolosa o culpable y el daño. Para que proceda la responsabilidad civil por mala práctica médico debe haber, entonces, dolo o culpa del médico, daño al paciente, y una relación de causalidad entre el dolo o culpa del médico y el daño al paciente.

Dolo o culpa

La ley ecuatoriana define al dolo como “la intención positiva de irrogar injuria a la persona o propiedad de otro.” Una actuación es dolosa cuando se obra con el propósito deliberado de dañar, es decir, cuando el acto está motivado por la producción del daño. Para determinar si una persona ha obrado dolosamente, la ley ecuatoriana establece un sistema concreto, que consiste en averiguar si el individuo realmente quería producir el daño. Para el caso del médico, habría dolo cuando el médico realiza su actividad con el propósito de hacer un daño. No es que el daño aparece como consecuencia de descuido, por error o por accidente, sino que el médico actúa con el designio de dañar.

Probar el dolo supone un problema. La prueba debe consistir en demostrar la intención subjetiva de una persona, y resulta difícil establecer con exactitud qué estaba pensando esa persona. Además, podría esperarse que la actuación dolosa sea una cosa excepcional, porque es difícil imaginar el caso en que un médico ejerza su actividad profesional, que consiste en curar, con el propósito de infligir un daño. De hecho, no se conocen casos en que la Corte Nacional de Justicia del Ecuador haya establecido la responsabilidad civil de un médico por dolo.

La culpa consiste en no obrar con la diligencia debida. Para determinar si una persona obró con culpa, la ley ecuatoriana establece un sistema abstracto, que consiste en comparar la actuación efectivamente desplegada con la que hubiese tenido una persona razonable puesta

en las mismas circunstancias. Para el caso de los médicos, la culpa viene dada por la *lex artis*. Así, la culpa se determina comparando la actuación efectivamente desplegada por el médico con la que hubiese tenido un médico que sigue las prácticas aceptadas como buenas en su especialización y los protocolos descritos en la literatura, pero teniendo en cuenta las circunstancias en las que despliega su actuación, pues no es lo mismo un médico especialista que uno general, ni uno que ejerce con la ayuda de equipos de última tecnología que uno que ejerce en situaciones precarias.

A diferencia de lo que ocurre con el dolo, la prueba de la culpa no es tan complicada. Puede probarse la desviación de la *lex artis* acudiendo al criterio profesional de otros médicos o, en casos extremos, a hechos que pateticen la culpa. Un ejemplo de lo primero es *Fiscalía del Ecuador v. Serrano*. En este caso, la Corte Suprema de Justicia del Ecuador [C.S.J.] se refirió a la responsabilidad de un médico que había confundido una inflamación con un tumor y que realizó una cirugía que causó daños al paciente. La corte llegó a la conclusión de que la actuación del médico había sido culpable luego de que un grupo de médicos, actuando en calidad de peritos, determinó que un análisis diligente de los exámenes comprueba que no se trataba de un tumor y que la cirugía no debía realizarse. Un ejemplo de un hecho que patentiza la culpa es *Fiscalía del Ecuador v. Tapia*. En este caso se demostró que un médico había dejado olvidada una gasa dentro de un paciente durante una intervención quirúrgica. Según dijo la Corte Suprema de Justicia, “[e]l haber olvidado una funda de gasa en la región pélvica del enfermo, concretamente en la zona rectal, patentiza una falta de previsión, insólita y censurable, y la ausencia de precaución mínima.”

Daño

Daño es el detrimento que sufre una persona en su patrimonio o en sus bienes extra-patrimoniales. Si el perjuicio es sobre el patrimonio, se llama daño material. El daño material puede ser daño emergente o lucro cesante. Daño emergente es “la pérdida o disminución de valores económicos ya existentes, con un empobrecimiento del patrimonio”, y lucro cesante es “la frustración de ventajas económicas esperadas, o sea, la pérdida de ganancias de las cuales se ha privado al damnificado”. En definitiva, daño emergente es lo que se pierde y lucro cesante es lo que se deja de ganar.

Si el perjuicio se sufre en bienes extra-patrimoniales, se llama daño moral. El daño moral es la afectación a los bienes de una persona que no tienen significación patrimonial, esto es, que no están sujetos a las reglas del mercado. Así, por ejemplo, sufre daño moral quien es agraviado en su honor, porque no hay un mercado para el honor; o quien, como consecuencia de una deformación física, pierde confianza en sí mismo, porque no hay mer-

cado para la autoestima. La determinación de los daños morales es un problema porque se trata, por definición, de perjuicios incommensurables en dinero. Según la ley ecuatoriana, para determinar el monto de los daños morales el juez tiene la discrecionalidad de fijar una cantidad de dinero tomando en cuenta el grado de dolor sufrido por la víctima y la gravedad de la falta de quien originó el daño.

En principio, el médico responde tanto del daño material, en sus vertientes de daño emergente y lucro cesante, como del daño moral. Pensemos en una cirugía que un traumatólogo hace a un jugador de fútbol. Si el traumatólogo obra culpablemente y, como consecuencia de esa culpa, el jugador de fútbol sufre una lesión en su rodilla que lo inhabilita para jugar un par de años, el médico deberá pagar la terapia de recuperación (daño emergente), lo que el jugador hubiese ganado durante el tiempo que quedó inhabilitado para jugar (lucro cesante), y un monto de dinero, fijado discrecionalmente por el juez, que permita compensar la angustia de no poder jugar al fútbol (daño moral).

Hay una pregunta abierta sobre si se debe indemnizar el daño moral además del daño emergente y el lucro cesante. Por la negativa se puede argumentar que los contratos son esencialmente relaciones patrimoniales, y que el Código Civil del Ecuador sólo regula el daño moral bajo el título de los delitos y cuasidelitos. Por la afirmativa se puede argumentar que ciertos contratos generan obligaciones que se refieren a bienes extra patrimoniales, que muchos bienes extra patrimoniales son más valiosos que los bienes patrimoniales por lo que si se puede indemnizar lo menos se debe poder indemnizar lo más, y, para el caso ecuatoriano, que el considerando de la Ley No. 171 de 1984, que introdujo la regulación sobre daño moral en el Código Civil, se refiere a la necesidad de una reforma para incluir la indemnización por daño moral en las reglas sobre las indemnizaciones provenientes de delitos y cuasidelitos “y las demás que contienen el citado Cuerpo de Leyes en materia de indemnizaciones.” En un fallo relativamente reciente, la Corte Nacional de Justicia aceptó una demanda por incumplimiento contractual y ordenó la indemnización de daño moral ocasionado como consecuencia del incumplimiento del contrato.

Nexo Causal

Finalmente, para que proceda la responsabilidad civil por mala práctica médica se requiere que exista una relación de causalidad entre la actuación dolosa o culpable y el daño. “Hay relación de causalidad cuando el hecho –o la omisión- doloso o culpable es la causa directa y necesaria del daño.”

La causalidad se concreta en que el daño sea una consecuencia necesaria y directa del dolo o la culpa. Que sea necesaria significa que sin la actuación dolosa o culpable, el daño no se hubiese producido. Así, por ejemplo,

es causa necesaria de un choque de carros, que los dos carros existan, pues sin carros no hubiese habido choque. Que sea directa significa que entre la actuación dolosa o culpable y el daño haya una relación lo suficientemente fuerte para que el derecho la considere relevante. Así, por ejemplo, es causa directa del choque de dos carros que uno de los conductores haya manejado a exceso de velocidad, pues se trata de una contravención de tránsito que el derecho considera relevante. Nótese que un hecho puede ser causa necesaria de un daño, pero no directa. En nuestro ejemplo, puede pasar que sea causa necesaria del choque haber comprado el vehículo, pero la causa directa es haber manejado a exceso de velocidad.

Con respecto al requisito de que la causa sea directa, la jurisprudencia ecuatoriana sigue la teoría de la causa adecuada. Según esta teoría, hay relación directa cuando en un curso ordinario y no extraordinario de eventos puede esperarse que esa determinada actuación produzca ese determinado daño. En *Morales v. IEES*, la Corte Nacional de Justicia [C.N.J] dijo, en un caso de mala práctica médica en donde se discutía la existencia de relación de causalidad entre la actuación de un médico y el daño a un paciente, que “para que un hecho u omisión sean causa de un daño debe ser condición necesaria del resultado, pero adicionalmente que, conforme a las reglas de la experiencia, en un curso normal de los acontecimientos, fuera esperable ese resultado.”

Hay dos tipos de eventos que rompen la relación de causalidad. El primero es el caso fortuito. La ley ecuatoriana define al caso fortuito como “el imprevisto a que no es posible resistir” (C.C. Art. 30). El ejemplo típico es un terremoto, pero puede imaginarse muchos supuestos más: el cambio de una ley, el asalto perpetrado por una banda de delincuentes. En caso de que se pruebe caso fortuito, no hay responsabilidad porque se entiende que el daño no ha sido ocasionado por el demandado sino, precisamente, por el hecho fortuito. Se trataría de un caso de falta de nexo causal. Un médico puede deslindar su responsabilidad probando que el defecto de su actuación se debió a un caso fortuito como, por ejemplo, a un apagón eléctrico.

El segundo evento que rompe la causalidad es la culpa de la víctima. Si el daño ha sido enteramente provocado por la víctima, como cuando una peatón se avienta contra un vehículo y sufre lesiones, cesa la responsabilidad civil, porque se entiende que el daño ha sido causado por quien lo sufre. Con todo, si hay concurrencia de culpas, esto es, si el daño se debe tanto a la actuación culpable de la víctima como a la actuación culpable del demandado, la ley ecuatoriana establece una regla de la proporcionalidad (C.C. Art. 2230). Esto significa que cada parte responde por su culpa. Así, por ejemplo, si se determina que el peatón tuvo un 50% de la culpa, y el conductor el otro 50%, entonces el conductor sólo es obligado a reparar la mitad del daño producido. Un médico

podría deslindar total o parcialmente su responsabilidad si prueba que el daño sufrido por el paciente se debió a culpa del mismo paciente como si, por ejemplo, se le prescribió tomar un medicamento y no lo tomó.

Conclusiones

Para que proceda la responsabilidad civil por mala práctica médica debe haber dolo o culpa del médico, daño al paciente, y relación de causalidad entre el dolo o culpa y el daño. El dolo es la intención de dañar y la culpa consiste en apartarse de la *lex artis*. El daño es todo detrimento que sufra el paciente. La relación de causalidad supone que entre la actuación del médico y el daño al paciente haya una relación necesaria y directa. Cumplidos estos requisitos, nace la obligación de indemnizar el daño.

Referencias

1. Corte Suprema de Justicia, 10 de abril de 2007, Expediente 275, R.O. 339 del 17 de mayo de 2008.
2. Deik, C: Responsabilidad médica: elementos, naturaleza y carga de la prueba. Revista de Derecho Privado 43 Universidad de los Andes. 2010.
3. Alessandri, A.: De la responsabilidad extracontractual en el derecho civil chileno. Santiago, Chile. Editorial Jurídica de Chile. 2005.
4. Alessandri, A.: De la responsabilidad extracontractual en el derecho civil chileno. Santiago, Chile. Editorial Jurídica de Chile. 2005.
5. Deik, C: Responsabilidad médica: elementos, naturaleza y carga de la prueba. Revista de Derecho Privado 43 Universidad de los Andes. 2010.
6. Código Civil del Ecuador, Artículo 2184.
7. Código Civil del Ecuador, Artículo 2186.
8. Código Civil del Ecuador, Artículo 2188.
9. Corte Suprema de Justicia, 29 de octubre de 2002, Gaceta Judicial Serie XVII No. 10.
10. Deik, C: Responsabilidad médica: elementos, naturaleza y carga de la prueba. Revista de Derecho Privado 43 Universidad de los Andes. 2010.
11. Código Civil del Ecuador, Artículo 29.
12. Alessandri, A.: De la responsabilidad extracontractual en el derecho civil chileno. Santiago, Chile. Editorial Jurídica de Chile. 2005.
13. Alessandri, A.: De la responsabilidad extracontractual en el derecho civil chileno. Santiago, Chile. Editorial Jurídica de Chile. 2005.
14. Alessandri, A.: De la responsabilidad extracontractual en el derecho civil chileno. Santiago, Chile. Editorial Jurídica de Chile. 2005.
15. Código Civil del Ecuador, Artículo 29.
16. Código Civil del Ecuador, Artículo 29.
17. Pizarro, C.: Responsabilidad profesional médica: Diagnóstico y perspectivas. Rev. Med. Chile 2008; 136: 539-543. 2008.
18. Barros, E.: Tratado de responsabilidad extracontractual. Santiago, Chile. Editorial Jurídica de Chile. 2006.
19. C.S.J. 10 de abril de 2007, Expediente 275, R.O. 339 del 17 de mayo de 2008.
20. C.S.J. 7 de septiembre de 1999, Expediente de Casación 327, R.O. 317 del 12 de noviembre de 1999.
21. Alessandri, A.: De la responsabilidad extracontractual en el derecho civil chileno. Santiago, Chile. Editorial Jurídica de Chile. 2005.
22. Código Civil del Ecuador, Artículo 1572.
23. Corte Suprema de Justicia, 29 de octubre de 2002, Gaceta Judicial Serie XVII No. 10.
24. Corte Suprema de Justicia, 29 de octubre de 2002, Gaceta Judicial Serie XVII No. 10.
25. Barros, E.: Tratado de responsabilidad extracontractual. Santiago, Chile. Editorial Jurídica de Chile. 2006.
26. Código Civil del Ecuador, Artículo 2232.
27. Corte Nacional de Justicia, 8 de septiembre de 2010, Registro Oficial Suplemento 422, 2 de Abril del 2013
28. Alessandri, A.: De la responsabilidad extracontractual en el derecho civil chileno. Santiago, Chile. Editorial Jurídica de Chile. 2005. p. 176.
29. Barros, E.: Tratado de responsabilidad extracontractual. Santiago, Chile. Editorial Jurídica de Chile. 2006.
30. Barros, E.: Tratado de responsabilidad extracontractual. Santiago, Chile. Editorial Jurídica de Chile. 2006.
31. Corte Suprema de Justicia, 29 de octubre de 2002, Gaceta Judicial Serie XVII No. 10.
32. C.N.J. 9 de mayo de 2013, Gaceta Judicial Serie XVIII No. 13.
33. Código Civil del Ecuador, Artículo 30.
34. Código Civil del Ecuador, Artículo 2230.

Síndrome de Guillain Barré: Reporte de un Caso Causado por Enterovirus. *Guillain Barre Syndrome: Report Of a Case Caused By Enterovirus.*

Pedro Díaz-Camacho,¹ Víctor E. Lescano-Lescano,² Sandra P. Valencia-Chugnas²

Resumen

El síndrome de Guillain-Barré (SGB), es una polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda, de origen autoinmune que suele ir precedido de una infección respiratoria o gastrointestinal. Se caracteriza por ser una parálisis flácida, simétrica, ascendente, arrefléxica de evolución rápida. Presentamos un caso de un paciente de sexo masculino de 33 años, con antecedente de resfriado común dos semanas antes de su ingreso además deposiciones líquidas que revirtieron espontáneamente; asimismo posee un cuadro clínico de seis días en el cual presenta cuadriparesia que se agrava afectando los músculos de la respiración y terminando en ventilación mecánica. El examen de líquido cefalorraquídeo (LCR), reveló disociación albúmino-citológica y el examen de PCR dio positivo para Enterovirus. Se diagnosticó SGB por Enterovirus, por lo que recibió tratamiento con inmunoglobulina endovenosa con una evolución y resultados favorables. La finalidad de este trabajo fue presentar un caso clínico de SGB por un nuevo agente causal.

Palabras clave: Síndrome de Guillain Barré, Polirradiculoneuropatía, Enterovirus.

Abstract

Guillain Barre syndrome (GBS) is an acute inflammatory polyradiculoneuropathy of autoimmune etiology that is usually preceded by a respiratory or gastrointestinal infection. It is characterized by a flaccid, symmetric, ascending, areflexic paralysis of rapid evolution. We describe a case of a 33 years old male patient, with a history of flu two weeks before admission, in addition to liquid stools that reverted spontaneously; his clinical picture consisted of a six days history of quadriparesis aggravated by respiratory weakness, ending in mechanical ventilation. Examination of cerebrospinal fluid (CSF) revealed albumino-cytological dissociation and PCR test resulted positive for Enterovirus. The patient received treatment with intravenous immunoglobulin with a favorable outcome. The purpose of this paper is to report a clinical case of GBS due to a new causal agent.

Keywords: Guillain Barre syndrome, Polirradiculoneuropathy, Enterovirus.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

Introducción

El síndrome de Guillain-Barre (SGB) es una polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda¹ autoinmunitaria.² Esta patología puede ser precedida por una infección respiratoria o gastrointestinal, 4 semanas antes de la aparición de la clínica, la cual se caracteriza por una parálisis aguda, arrefléxica, simétrica de carácter ascendente con compromiso somático, motor, sensorial y disautonómico; que se desencadena de forma rápida. Afecta a pares craneales inferiores, presenta debilidad bulbar por lo que requiere manejo de secreciones de la vía respiratoria. En el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) es característica la disociación albumino- citológica.

El SGB es catalogado como una emergencia neurológica. Es la causa más frecuente de parálisis flácida aguda no traumática en el mundo. La incidencia mundial es 0.89-1.89 casos por 100,000 habitantes/año donde predomina el género masculino.^{3,4}

Dentro de los microorganismos que se han relacionado con el SGB se encuentran: *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Virus Epstein Barr*, *Mycoplasma penumoniae*, , *virus Dengue*.⁵ En el año 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó que el virus zika también se relacionó a esta patología, constituyendo una emergencia de salud pública de importancia internacional.^{6,7}

¹Hospital Belén de Trujillo. Trujillo, Perú.

²Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú.

Correspondencia:

Víctor E. Lescano-Lescano

Mz 5'(prima) Lt.10 Urb. Villa del contador. Trujillo, Perú. 971911852.

E-mail: vlscanol@upao.edu.pe

En la patogénesis de SGB se produce una respuesta inmune mediada de reacción cruzada: mimetismo molecular, el cual se explica con los siguientes criterios:⁸ El primero se produce por una asociación epidemiológica entre un agente infeccioso y la enfermedad mediada por inmunidad; el segundo criterio establece que debe haber reacción inmune celular y humoral dirigida contra antígenos del paciente, donde se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti gangliósidos en muestras de suero de pacientes con el SGB en la fase aguda de la enfermedad. También se han identificado células T tipo CD4 y CD8 activas en nervios afectados y en muestras de sangre en la fase aguda de pacientes con SGB;⁹ el tercer criterio establece que se debe identificar el antígeno que provoca el mimetismo molecular, comprendiendo la demostración de reactividad cruzada de células T o anticuerpos con un antígeno microbiano, el cual proviene de un organismo que ha sido epidemiológicamente ligado a la enfermedad; dicho antígeno debe ser purificado y químicamente caracterizado.¹⁰ Por último, el cuarto criterio establece que se debe reproducir la enfermedad en un modelo animal, ya sea por infección o inmunización, con el microorganismo desencadenante o antígenos purificados provenientes del mismo.

El diagnóstico del SGB es generalmente clínico¹¹ respaldado por los hallazgos del líquido cefalorraquídeo (LCR) y de la neuroconducción nerviosa; además se debe tener en cuenta la evolución de la enfermedad de los pacientes en tiempo menor a 4 semanas y excluir otras causas neuropáticas. Asimismo, se puede hacer uso de exámenes auxiliares para apoyar el diagnóstico de electromiografía, disociación albúmina-citológica y presencia de anticuerpos anti gangliósidos.

El SGB es un epónimo de un conjunto de enfermedades de variabilidad clínica como: la polirradiculopatía inflamatoria aguda desmielinizante (AIDP), neuropatía inflamatoria aguda axonal motora y sensitiva (AMSAN), neuropatía axonal aguda motora (AMAN) y el síndrome de Miller-Fisher (MFS).^{12,13}

El manejo requiere de medidas que incluyen el control de la función respiratoria mediante la medición frecuente de la capacidad vital y otros resultados clínicos, y la transferencia oportuna a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) cuando sea necesario. Además de la monitorización cardíaca y hemodinámica, la profilaxis de la trombosis venosa profunda, el tratamiento de posibles disfunciones vesicales e intestinales, el inicio temprano de fisioterapia y rehabilitación, el apoyo psicosocial. El tratamiento consiste en reducir la gravedad de los síntomas, por lo general la plasmaféresis y dosis altas de inmunoglobulina, los cuales son la terapia de elección.

En el presente reporte caso informamos acerca de una presentación de SGB por una nueva etiología, con antecedente de infecciones previas con la posterior aparición de cuadriparesia pero con una presentación atípica descen-

dente que se agrava afectando a los músculos de la respiración, terminando en ventilación mecánica.

Se debe tomar en consideración que este Enterovirus puede causar también SGB, teniendo en cuenta que faltan estudios para la serotipificación de este agente, el cual viene siendo estudiado actualmente.

Caso Clínico

Paciente de sexo masculino de 33 años de edad llega al Hospital Belén de Trujillo (Trujillo-Perú) procedente del distrito de Curgos, departamento La Libertad, con antecedente 2 semanas antes de su ingreso de resfriado común con picos febriles durante 4 días que revirtió espontáneamente, y una semana antes de dicho ingreso presentó deposiciones líquidas asociado a dolor abdominal que también revirtió espontáneamente, además niega vacunación reciente.

Paciente refiere que 6 días antes de su ingreso presenta a las 5am debilidad en miembro superior izquierdo que iba progresando en gravedad abarcando más tarde al miembro superior derecho, por lo que es llevado al Centro de Salud Curgos-La Libertad, donde fue referido al Hospital de Huamachuco- La Libertad. Cinco días antes de su ingreso se añade debilidad en ambos miembros inferiores, lo que imposibilita la bipedestación y deambulación llevándolo a la postración. Además, esta debilidad progresa hasta imposibilitar el movimiento de todo el cuerpo excepto la cabeza, manteniendo normal la sensibilidad. Un día antes, el paciente es referido al Hospital Belén de Trujillo. El día de su ingreso a emergencia permanece en observación por 2 días. El día 26/04/18 a las 4 am paciente presenta una saturación de oxígeno de 78% por lo que se decide intubación orotraqueal y ventilación mecánica e ingresa a Unidad de Cuidados Intensivos.

Al examen Físico: PA 94/61, FC 66, Temp 36.4, saturación de O₂ con ventilación mecánica de 98%. Apreciación General: Paciente en decúbito dorsal con cabecera elevada de 30° conectado a ventilación mecánica. Sistema Locomotor: ausencia de movimientos en miembros superiores e inferiores. Sistema Neurológico: Arreflexia generalizada. En la escala de Danniels: Miembros superiores (0), miembros inferiores (1). En los exámenes auxiliares se muestra una disociación albúmino citológica, además del resultado PCR positivo para Enterovirus, entre otros exámenes del paciente (Tabla 1). Con este resultado se diagnostica una polineuropatía desmielinizante aguda o Síndrome de Guillain Barré de presentación atípica causado por Enterovirus y se decide hospitalizar al paciente, indicándose tratamiento específico con Inmunoglobulina endovenosa con dosis de 0.4 gr/kg/d por 5 días.

Comentario Final

El SGB se presenta con una incidencia a nivel mundial de 0.89-1.89 casos por 100,000 habitantes/año, siendo más frecuente en adultos con predominancia del género masculino.

Tabla 1. Resultados de exámenes auxiliares del paciente.

EXAMENES AUXILIARES	
Hemograma	23/04/2018: Eritrocitos 5.97; Hemoglobina 17.5; Hematocrito 50.2; Leucocitos 10190; Abastionados 5; Segmentados 61; Neutrofilos 66; Linfocitos 28; Monocitos 6; Basofilos 0; Glucosa 98; Urea 33; Creatinina 0.99
Líquido Cefalorraquídeo	Proteínas en LCR ^a : 82.74mg/Dl; Glicemia 91 mg/Dl; Sangre en LCR: NO PRESENTE; ASPECTO: CRISTAL DE ROCA; VOLUMEN 3 CC ³ ; Recuento CELULAR 6 x mm ³ ; Recuento Diferencial: MN ^b : 98% PMN ^c 02%; ADA ^d : 5.030u/L
Función renal	MUESTRA: ORINA; RT-PCR ^e EN TIEMPO REAL PARA VIRUS DEL ZIKA: NEGATIVO EXAMEN DE ORINA: Coloración Gram: No Gérmenes, Cultivo Negativo
Hemocultivo	NEGATIVO
Electrolitos	26/04/18 Ph ^f 7.415; pCO ₂ ^g 40; pO ₂ ^h 88.1; Saturación de Oxígeno 2% 97.7; Sodio 139; Potasio 4.09; Cloro 105.07; Calcio 1; Glucosa 135; Lactato 1.4; BUN ⁱ 31; HCO ₃ ^j 25.8; pO ₂ /FIO ₂ ^k 419.6; Osmolaridad 286.6
Reacción de Cadena Polimerasa(PCR)	Muestra: Líquido Celorraquídeo: PCR ENTEROVIRUS: POSITIVO ELISA de captura Inmunoglobulina M DENGUE: NEGATIVO, ELISA de captura Inmunoglobulina G DENGUE: NEGATIVO, Cultivo De Hongos: NEGATIVO MUESTRA: SUERO RT-PCR ^e en tiempo real para virus del ZIKA: NEGATIVO"
Perfil Hepático	25/04/18 TGO ^l 29; TGP ^m 30; Bilirrubina total 0.64; Bilirrubina Directa 0.18; Fosfatasa 216; Proteínas Totales 6.6; Albúmina 3.7; Tiempo De Protrombina 10.5; INR ⁿ 0.92; PTT ^o 23.7; Fibrinógeno 249.

^aLCR=Líquido Cefalorraquídeo; ^bMN=Mononucleares, ^cPMN=Polimorfonucleares, ^dADA=Adenosina Deaminasa, ^eRT-PCR=Reacción de la cadena de polimerasa con transcriptasa inversa, ^fpH=concentración de iones de hidrógeno, ^gpCO₂=Presión parcial de dióxido de carbono, ^hpO₂=presión parcial de oxígeno, BUNⁱ=Nitrógeno úrico en sangre, HCO₃^j=Bicarbonato de sodio, pO₂/Fio₂^k=Presión parcial de oxígeno/Fracción inspirada de oxígeno, TGO^l=Aspartato aminotransferasa, TGP^m= Alanina aminotransferasa, INRⁿ= Razón Normalizada Internacional , PTT^o= Tiempo parcial de tromboplastina.

Tabla 2. Criterios de Brighthon.

CRITERIOS DE BRIGHTON	NIVEL 1	NIVEL 2	NIVEL 3
SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ	Debilidad bilateral y flácida de los miembros, hiporreflexia o arreflexia, ausencia de diagnóstico clínico para debilidad, monofásica de horas a 28 días. Disociación albúmino citológica en LCR ^a y electromiografía compatible.	Debilidad bilateral y flácida de los miembros, hiporreflexia o arreflexia, ausencia de diagnóstico clínico para debilidad. Cifra total de leucocitos en el LCR mayor de 50 células (con o sin elevación de las proteínas del LCR) y electromiografía compatible.	Debilidad bilateral y flácida de los miembros, hiporreflexia o arreflexia, ausencia de diagnóstico clínico para debilidad.

^aLCR=Líquido Cefalorraquídeo

Generalmente suele ir precedido de una infección respiratoria o gastrointestinal 4 semanas previas al inicio de los síntomas. Se caracteriza por una parálisis aguda arrefléxica de evolución rápida, generalmente simétrica de carácter ascendente con compromiso somático, motor, sensorial y disautonómico, además afecta a pares craneales inferiores, cursando con debilidad bulbar lo que causa dificultad para el manejo de secreciones y mantenimiento de la vía respiratoria. La mayoría de los pacientes muere por dificultad respiratoria, neumonía asociada al cuidado de la salud, broncoaspiración y tromboembolia. Este paciente presentó antecedentes de infección respiratoria y gastrointestinal, además se complicó afectando a los músculos de la respiración, terminando en ventilación mecánica. Niega vacunación reciente. Un 5 a 8% de casos se inicia después de una intervención quirúrgica o vacuna antigripal.

El diagnóstico de SGB se realiza con los criterios de Brighton, el cual presenta ventajas importantes en la defi-

nición de casos explícitos, dividiéndolo en tres niveles (Tabla 2), basándose en las características del paciente y la disponibilidad de información del mismo. En este caso el paciente se encuentra en el nivel 3 de dichos criterios.

También es importante establecer el diagnóstico mediante estudios de velocidad de conducción nerviosa (VCN) y electromiografía (EMG).

Es interesante recomendar el seguimiento clínico diario para hacer un diagnóstico y tratamiento adecuado en etapas tempranas de la enfermedad y con ello retrasar la recuperación efectiva del paciente. En nuestro caso el principal factor que permitió el hallazgo de datos específicos (alteración de reflejos y la cuadriparesia) orientaron a la búsqueda de lesión en sistema nervioso periférico en lugar de la localización central, encontrando además en el examen del líquido cefalorraquídeo la disociación albúmino citológica, lo que permitió el diagnóstico de SGB, además de un PCR positivo para Enterovirus. Luego del

tratamiento con inmunoglobulina endovenosa con dosis de 0.4 gr/kg/d por 5 días, el paciente presentó mejoría de los síntomas a la semana de su alta hospitalaria.¹⁴

Este caso es de interés debido a que ilustra la detección de un Enterovirus asociado al Síndrome de Guillain Barré, siendo muy raro en nuestro país, por ello aún se siguen buscando más causas.

Es importante resaltar que el modo de transmisión del Enterovirus es indirecta-vehicular. Debido a esto, se alertó a nivel nacional sobre el riesgo de aparición de nuevos casos, tomando en cuenta la prevención con un lavado frecuente de manos, no comer en lugares de dudosa higiene, lavar frutas, verduras que se comerán crudas, evitar contacto con personas con infecciones respiratorias y ante la presencia de debilidad muscular en menos de una semana de duración se debe acudir inmediatamente a un centro de salud cercano.

Aún sigue en estudios la relación que existe entre el SGB y este nuevo agente aislado en LCR.

Referencias

1. Sen BK, Pandit A. Phrenic Nerve Conduction Study in the Early Stage of Guillain-Barré Syndrome as a Predictor of Respiratory Failure. *Ann Indian Acad Neurol.* 2018;21(1):57-61.
2. Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios | Harrison. *Principios de Medicina Interna, 18e | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical* [Internet]. [citado 15 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1622§ionid=101855100>
3. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol.* octubre de 2008;7(10):939-50.
4. Rebolledo-García D, González-Vargas PO, Salgado-Calderón I. Síndrome de Guillain-Barré: viejos y nuevos conceptos. *Med Interna México.* 27 de febrero de 2018;34(1):72-81.
5. Manrique GG, Bahamon GG, Motta AG, Ramirez CF. Síndrome Guillain-Barré: Una mirada actual. :8.
6. Aspilcueta-Gho D, Benites Villafane C, Sánchez C, Menel M, Yberico C, Gilmer J. Infección por zika en el Perú: de amenaza a problema de salud. *Rev Peru Ginecol Obstet.* enero de 2017;63(1):57-64.
7. Barbi L, Coelho AVC, Alencar LCA de, Crovella S. Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis.* marzo de 2018;22(2):137-41.
8. Mimetismo molecular en la neuropatogénesis del síndrome de Guillain-Barré [Internet]. [citado 29 de mayo de 2018]. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=33530&id_seccion=1130&id_ejemplar=3453&id_revista=91
9. Jasti AK, Selmi C, Sarmiento-Monroy JC, Vega DA, Anaya J-M, Gershwin ME. Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* noviembre de 2016;12(11):1175-89.
10. Brain and Nerve 100 [Internet]. [citado 29 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.igaku-shoin.co.jp/journalDetail.do?journal=36271>
11. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain J Neurol.* enero de 2014;137(Pt 1):33-43.
12. Ballón-Manrique B, Campos-Ramos N. Características clínicas y paraclínicas del Síndrome de Guillain-Barré en el Hospital Regional Lambayeque. *Rev Neuro-Psiquiatr* [Internet]. 2017 [citado 15 de mayo de 2018];80(1). Disponible en: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=372050405004>
13. Cuadro R, Silvariano R, Vacarezza M, Buzó R, Méndez E. Síndrome de Guillain-Barré en el adulto: manifestaciones clínicas, analíticas y epidemiológicas de diez pacientes asistidos consecutivamente en un único centro. *Rev Médica Urug.* septiembre de 2011;27(3):155-60.
14. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet.* agosto de 2016;388(10045):717-27.

Síndrome de Tourette Familiar: Reporte De Caso y Revisión de la Literatura.

Familial Tourette Syndrome: Case Report And Review Of Literature.

Mary García - Acero M.D,¹ Eugenia Espinosa M.D²

Resumen

El síndrome de Tourette es un trastorno neuropsiquiátrico de inicio en la infancia caracterizado por múltiples tics motores y vocales de al menos un año de duración. Se desconoce su etiología exacta, pero se han involucrado las vías neuronales fronto-subcorticales e interacciones complejas entre factores sociales, ambientales y genéticos. Estudios genéticos han reportado loci de susceptibilidad en genes implicados en conexión sináptica, sin embargo, hace falta evidencia en muestras de mayor tamaño. Este reporte de caso describe un joven de 14 años con historia personal y familiar de síndrome de Tourette, sugiriendo un mecanismo de herencia autosómico dominante.

Palabras clave: síndrome de Tourette, genética, multifactorial, herencia.

Abstract

Tourette syndrome is a childhood neuropsychiatric disorder characterized by multiple motor and vocal tics of at least one year. Its exact etiology is unknown, but fronto-subcortical neural pathways and complex interactions between social, environmental and genetic factors have been involved. Genetic studies have reported susceptibility loci in genes involved in synaptic connection, however, evidence is needed in larger samples. This case report describes a 14-year-old boy with a personal and family history of Tourette's syndrome, suggesting an autosomal dominant mechanism of inheritance.

Keywords: Tourette syndrome, genetics, multifactorial, inheritance.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

Introducción

Se estima que los trastornos de Tics afectan al 4-20% de la población general y en algunos casos se acompañan de estrés físico y social debilitante.¹ El síndrome de Tourette (ST) es un trastorno neurológico y conductual de inicio en la infancia caracterizado por combinaciones de tics motores y tics vocales que persisten por más de 1 año.¹ En la población general, 0.5-0.7% de las personas se ven afectadas por ST en algún momento de sus vidas, con una mayor prevalencia en hombres que en mujeres (3: 1).^{2,3} La edad media de aparición en los niños es a partir de los 6 años, y los tics alcanzan el pico de su gravedad aproximadamente entre los 10.6 ± 2.6 años de edad.^{4,5}

El diagnóstico del ST no implica ninguna prueba de laboratorio. Se realiza a partir de la evaluación clínica siguiendo las pautas del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (Diagnostic and Statistical

Manual of Mental Disorders, abreviado DSM-IV) que incluye tres componentes: 1) presencia de tics motores y vocales durante más de un año, aunque no es necesario que ocurran simultáneamente. 2) el inicio del tic debe ser antes de los 18 años. 3) los tics no deben ser causados por la ingesta de sustancias u otra afección médica. Un historial familiar de síntomas neurológicos similares respalda el diagnóstico del ST. El diagnóstico del ST se puede ver reforzado por presencia de comorbilidades que incluyen trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).⁵ El ST se puede aislar de otros trastornos del movimiento hiperkinético como corea, distonía, atetosis, mioclono y discinesia paroxística por sus dos cualidades únicas: capacidad de suprimir los tics y las sensaciones premonitorias que a menudo los preceden.^{6,7}

¹Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C

²Profesor titular Universidad Militar Nueva Granada y Universidad del Rosario. Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Militar Central, Bogotá, D.C

Correspondencia:

Mary García-Acero, MD
Instituto de Genética Humana
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia
Tel.: +57 1 3208320 ext. 2787
E-mail: garcia.mary@javeriana.edu.co

La presentación de los tics motores puede clasificarse como simple, compleja y plus; los tics simples involucran un grupo muscular, como parpadeo.⁸ Los tics complejos implican movimiento de múltiples grupos musculares y pueden ser una secuencia de movimientos o una combinación de tics simples, incluyen muecas combinadas con giro de la cabeza o patadas;⁸ los tics plus incluyen comorbilidades del comportamiento. Los tics vocales a menudo surgen después del inicio de los tics motores y se pueden dividir en simples y complejos. Los tics vocales simples son la producción de varios sonidos y ruidos, como aclarar la garganta, toser u olfatear; mientras que los tics vocales complejos, pueden ser lingüísticamente significativos, incluidos coprofenómenos (coprolalia, coproraxia y coprografía), y otros fenómenos que contemplan la imitación (ecolalia, ecopraxia y ecografía), la repetición (palilalia, palipraxia y paligrafía), así como la existencia de conductas más amplias socialmente inaplicables.³

Los tics se presentan de manera creciente y se exacerban en períodos de ansiedad, estrés, excitación o enojo, y disminuyen o cesan durante el sueño, el descanso o la concentración.^{2,8} La edad parece ser un factor determinante de la gravedad, ya que la prevalencia de tics tiende a disminuir desde la infancia hasta la adolescencia y adultez temprana.³ La presentación clínica variable del ST puede contribuir a un retraso en el diagnóstico, o diagnóstico erróneo.

Se conoce que el ST tiene una arquitectura genética heterogénea, donde múltiples genes contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Los estudios con gemelos han encontrado una tasa de concordancia de 53% en gemelos monocigóticos y 8% en gemelos dicigóticos; en estudios familiares de niños con ST, el 8-57% de los padres tenían antecedentes de tics, y los familiares de primer grado tenían un riesgo 10 a 100 veces mayor de desarrollar el trastorno en comparación con individuos de la población general.^{9,10} Lo que evidencia la base genética y el componente de riesgo de esta condición.

Los estudios de ligamiento genético fueron de los primeros en investigar la causa genética del ST mediante el estudio de familias con múltiples miembros afectados, con la premisa de una herencia autosómica dominante.^{11,12,13} Sin embargo, los estudios no confirmaron ningún locus específico; por el contrario, los hallazgos demostraron que el ST es un trastorno genéticamente complejo.^{14,15,16,17}

Estudios más recientes, de análisis de ligamiento no paramétrico y análisis poblacionales mediante GWAS que tienen en cuenta la heterogeneidad de ST y la posible interacción de los factores de riesgo ambientales, han identificado múltiples loci potenciales.^{18,19,20,21,22,23,24,25} Sin embargo, los estudios no han coincidido en reportar la misma región genómica, lo que indica que pueden requerirse diferentes enfoques y tamaños de muestra más grandes para identificar los genes de riesgo. Los genes que han sido identificados en algunos estudios, incluyen la peptidasa 2 de la

membrana mitocondrial interna (IMMP2L),²⁶ el gen de la proteína asociada a contactina 2 (CNTNAP2),²⁷ SLIT y la proteína similar a NTRK 1 (SLITRK1),^{28,21} neurologina-4 ligada a X (NLGN4X)²⁹ y el gen de la histidina descarboxilasa (HDC).¹⁷ Para cada uno de estos genes, la ubicación de la proteína a nivel neuronal difiere: IMMP2L se localiza en la membrana interna mitocondrial, CNTNAP2 se localiza en las regiones yuxtaparanodales en el nodo de Ranvier de axones mielinizados; SLIT, la proteína similar a NTRK 1 y la neurologina-4 se encuentran en la membrana de neuronas postsinápticas y la histidina descarboxilasa se localiza en el retículo endoplásmico.³⁰

A la fecha, una mutación puntual (W317X) en el exón 9 del gen HDC asociada a la entidad clínica se ha documentado,¹⁷ dicho gen codifica para la enzima encargada de catalizar la síntesis de histamina a partir de histidina. La histamina ha sido implicada en procesos del sistema nervioso central que van desde la modulación de la excitación y la cognición hasta el comportamiento, pero sus funciones biológicas exactas aún no están claras. Aunque esta mutación no ha sido descrita en otros individuos afectados o no fuera de esta familia. Su descubrimiento, agregó la hipótesis de la neurotransmisión histaminérgica como posible etiología del ST y motivó al desarrollo de un ensayo clínico con un antagonista del receptor H3, AZD5213, en adolescentes con ST (ClinicalTrials.gov ID: NCT01904773). El apoyo subsecuente para una "hipótesis de histamina" provino de un estudio europeo de asociación basado en análisis familiar y modelos animales.^{31,32,33}

Evidencia molecular adicional, resultó del estudio de una familia con un caso de ST en quien se documentó una inversión de novo en el cromosoma,¹³ con punto de corte en 13q31, a 350 kb del gen SLITRK1. Este mismo grupo examinó 174 pacientes con ST no relacionados y encontró una mutación en el marco de lectura del mismo gen, resultando en una proteína truncada en un individuo con ST y un paciente con tricotilomanía.³⁴ Varios estudios posteriores han examinado la asociación de SLITRK1 con ST mediante la reselección de los probandos, pero no se han documentado mutaciones adicionales en el gen,^{35,36,37,38,39} dada la limitante de muestra reducida de estudio, los resultados carecen del poder suficiente para confirmar o refutar de manera concluyente una asociación.

Poco se conoce sobre la función de SLITRK1; sin embargo, lo que se ha descrito indica que SLITRK1 se expresa durante el desarrollo axonal, así como, también se expresa en las neuronas colinérgicas del cuerpo estriado a lo largo de la vida.⁴⁰ Lo anterior demostrado mediante estudios in vitro, en los que adicionalmente se ha demostrado que la regresión dendrítica esta en relación con los alelos asociados a ST.⁴¹

Los medicamentos disponibles están relacionados con la formación de sinapsis excitadora durante el desarrollo cerebral, incluyen fármacos antidopaminérgicos que abarcan

neurolepticos (haloperidol) como antipsicóticos atípicos (aripiprazol o risperidona) y agonistas adrenérgicos (clonidina)³ Estos medicamentos actúan con eficacia variable y muchos tienen efectos secundarios como sedación, aumento de peso, discinesia o embotamiento cognitivo.^{11,42}

Presentamos el caso de un adolescente con antecedente de dos líneas generacionales afectadas con la misma sintomatología, lo que resalta la importancia de realizar una adecuada historia clínica y la realización de un árbol genealógico completo que permita orientar el posible curso de la condición.

Caso clínico

Paciente masculino de 14 años quien consulta al servicio de neurología pediátrica por cuadro clínico que inicia a los 8 años consistente en parpadeo involuntario repetitivo, encogimiento de hombros y gesticulaciones, ocasional aclaramiento de la voz. No coprolalia, ni ecopraxias. Los síntomas se exacerbaban cuando se encuentra fatigado o estresado, y tienden a ser menos severos cuando realiza actividad física, pero nunca está libre de síntomas. Él puede realizar voluntariamente los tics durante unos minutos. Presentaba como conductas asociadas conducta obsesiva por el lavado de manos desde los 7 años.

Al revisar sus antecedentes, es el producto del primer embarazo de padres jóvenes no consanguíneos, embarazo sin complicaciones, nació por cesárea por pre eclampsia materna, sin complicaciones posnatales; hitos del desarrollo adecuados por rango de edad; desempeño escolar adecuado. Al realizar el árbol genealógico (Figura 1) se evidenció historia familiar del padre, tíos paternos y primo paterno con cuadro clínico de tics fenotípicamente varia-

bles que incluían tics oculares, tics de hombro y tics múltiples; la mayoría de ellos actualmente son adultos sin compromiso funcional laboral ni educativo.

El examen en el momento de su visita reveló un adolescente ansioso con procesos de pensamiento y funcionamiento mental superior intactos. La evaluación del sistema nervioso reveló un parpadeo constante y encogimiento de hombros ocasional. La exploración física no reveló otras anomalías. Durante la consulta se evidenciaron múltiples tics motores en el padre.

Las investigaciones de laboratorio de cuadro hemático, T3L, T4L y TSH, PCR fueron normales, y ASTOS negativos. Dado que los síntomas del paciente no interfirieron significativamente con su desempeño social y académico, se eliminó la medicación como una opción de tratamiento.

Discusión

El síndrome de Tourette (ST) se caracteriza por una reacción repentina e involuntaria de movimientos repetitivos, no rítmicos (tics) como parpadear, hacer muecas, sacudir la cabeza o encogerse de hombros. La etiología definitiva de la ST es desconocida, sin embargo, existe evidencia que sugiere la compleja interacción de factores sociales, ambientales y genéticos.

La variabilidad fenotípica y los mecanismos biológicos subyacentes al ST, junto con la necesidad de tratamientos con mayor eficacia, han sido un impulso para comprender la base genética de la enfermedad. El ST no se puede definir simplemente como una enfermedad monogénica o multigénica, sino que es entidad que resulta de los efectos combinados de causas monogénicas, multigénicas y ambientales. Algunos estudios han demostrado la partici-

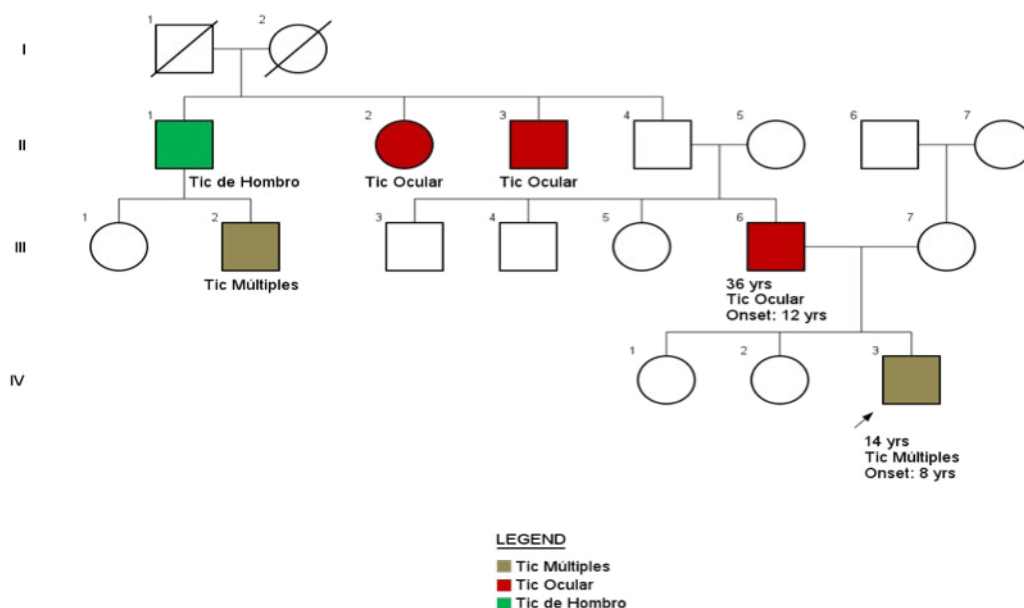


Figura 1. Árbol genealógico del caso (señalado con la flecha)

pación de los sistemas dopaminérgicos, glutamatérgicos y serotoninérgicos en la fisiopatología del ST. Más recientemente, la ruta histaminérgica se ha incluido como un nuevo objetivo de investigación y, posiblemente, de tratamiento.

Las opciones de tratamiento para ST varían en efectividad entre los individuos debido a la variabilidad fenotípica y la heterogeneidad genética subyacente. La educación sobre el ST para las personas que interactúan con el paciente es clave para controlar el trastorno. Cuando los síntomas del ST interfieren con el desempeño social, académico u ocupacional se justifica la intervención; dentro de las terapias se contemplan la terapia de comportamiento y varios medicamentos para controlar los tics disruptivos o las comorbilidades como el TDAH, TOC y trastornos del estado de ánimo.^{43,44} La terapia conductual que enseña a los pacientes a reconocer los impulsos premonitorios que preceden a los tics, ha demostrado ser efectiva para disminuir la severidad de los tics tanto en presencia como en ausencia de medicamentos; el entrenamiento de respuesta competitiva instruye a los pacientes a completar una acción voluntaria diferente en lugar del tic, mientras que el entrenamiento de relajación se usa para abordar el estrés y la ansiedad, lo que puede tener un impacto en la frecuencia e intensidad de la aparición de tics.⁴³

El paciente descrito tenía un historial de tics motores complejos de inicio en la infancia asociado a síntomas obsesivos. Este patrón de síntomas cumple con los criterios de diagnóstico para ST,^{45,46} una condición que es más frecuente en hombres e involucra principalmente la cara más que otras partes del cuerpo. Su historia familiar sugiere un patrón de herencia autosómico dominante con compromiso de 3 generaciones, lo que soporta la hipótesis del componente genético hereditario y los riesgos de recurrencia entre familiares, reportados previamente.^{9,10}

El inicio de tratamiento, conductual o farmacológico, se basa en el grado en qué los tics u otros síntomas están interfiriendo en el desarrollo y la educación del niño, o en la funcionalidad laboral y social del adulto. Se debe explicar al paciente y su familia que no hay cura para los tics y todo tratamiento es estrictamente sintomático. En la mayoría de los casos, la medicación es innecesaria. Para el caso reportado, la educación sobre la enfermedad y terapia de comportamiento fueron consideradas como intervenciones de manejo.

Conclusión

A pesar de suponer de una hipótesis genética subyacente al ST por la segregación aparente en las familias y la concordancia en gemelos monocigóticos, actualmente no está indicado realizar estudio genético en individuos con ST dada la posible contribución poligénica de esta entidad. Por tanto, como referente de terapéutica y pronóstico podrían extrapolarse la evolución clínica y las terapias usadas en otros familiares afectados.

Referencias

1. Cubo E. Review of prevalence studies of tic disorders: methodological caveats. *Tremor Other Hyperkinet Mov*. 2012; 2: p. tre-02-61-349-1.
2. Scahill L, Dalsgaard S, Bradbury K. The prevalence of Tourette syndrome and its relationship to clinical features Martino D, Leckman J, editors. Oxford: Oxford University Press; 2013.
3. Robertson M. The Gilles de la Tourette syndrome: the current status.. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2012; 97: p. 166-75.
4. Bloch M, Peterson B, Scahill L, Otko J, Katsovich L, Zhang H. Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160: p. 65-9.
5. Hirschtritt M, Lee P, Pauls D, Dion Y, Grados M, Illmann C. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72: p. 325-33.
6. Leckman J. Tourette's syndrome.. *Lancet*. 2002; 360: p. 1577-86.
7. Tallur K, Minns R. Tourette's syndrome.. *Paediatr Child Health*. 2010; 20: p. 88-93.
8. Scharf J, Miller L, Mathews C, Ben-Shlomo Y. Prevalence of Tourette syndrome and chronic tics in the population-based Avon longitudinal study of parents and children cohort.. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012; 51: p. 191-201.
9. Price R, Kidd K, Cohen D, Pauls D, Leckman J. A twin study of Tourette syndrome.. *Arch Gen Psychiatry*. 1985; 42: p. 815-20.
10. Pauls D, Pakstis A, Kurlan R, Kidd K, Leckman J, Cohen D. Segregation and linkage analyses of Tourette's syndrome and related disorders.. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990; 29: p. 195-203.
11. Shprecher D, Kurlan R. The management of tics. *Mov Disord*. 2009; 24: p. 15-24.
12. O'Connor K, Laverdure A, Taillon A, Stip E, Borgeat F, Lavoie M. Cognitive behavioral management of Tourette's syndrome and chronic tic disorder in medicated and unmedicated samples.. *Behav Res Ther*. 2009; 47: p. 1090-5.
13. Gaffney G, Perry P, Lund B, Bever-Stille K, Arndt S, Kuperman S. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome.. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002; 41: p. 330-6.
14. Singer H, Gammon K, Quaskey S. Haloperidol, fluphenazine and clonidine in Tourette syndrome: controversies in treatment.. *Pediatr Neurosci*. 1985; 12: p. 71-4.
15. Kataoka Y, Kalanithi P, Grantz H, Schwartz M, Saper C, Leckman J. Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome.. *J Comp Neurol*. 2010; 518: p. 277-91.
16. Jeffries K, Schooler C, Schoenbach C, Herscovitch P, Chase T, Braun A. The functional neuroanatomy of

- Tourette's syndrome: an FDG PET study III: functional coupling of regional cerebral metabolic rates.. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 27: p. 92-104.
17. Leckman J, Peterson B, Anderson G, Arnsten A, Pauls D, Cohen D. Pathogenesis of Tourette's syndrome.. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997; 38: p. 119-42.
 18. Ercan-Sencicek A, Stillman A, Ghosh A, Bilguvar K, O'Roak B, Mason C, et al. L- Histidine decarboxylase and Tourette's syndrome.. *N Engl J Med*. 2010; 362: p. 1901-88.
 19. Castellán L, Williams K, Gallezot J, Pogorelov V, Rapanelli M, Crowley M. Histidine decarboxylase deficiency causes Tourette syndrome: parallel findings in humans and mice.. *Neuron*. 2014; 81: p. 77-90.
 20. Walkup J, LaBuda M, Singer H, Brown J, Riddle M, Hurko O. Family study and segregation analysis of Tourette syndrome: evidence for a mixed model of inheritance. *Am J Hum Genet*. 1996; 59: p. 684-93.
 21. Barr C, Wigg K, Pakstis A, Kurlan R, Pauls D, Kidd K. Genome scan for linkage to Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet*. 1999; 88.
 22. Curtis D, Robertson M, Gurling H. Autosomal dominant gene transmission in a large kindred with Gilles de la Tourette syndrome.. *Br J Psychiatry*. 1992; 160: p. 845-9.
 23. McMahon W, Leppert M, Filloux F, van de Wetering B, S H. Tourette symptoms in 161 related family members. *Adv Neurol*. 1992; 58: p. 159-65.
 24. Pakstis A, Heutink P, Pauls D, Kurlan R, van de Wetering B, Leckman J. Progress in the search for genetic linkage with Tourette syndrome: an exclusion map covering more than 50% of the autosomal genome.. *Am J Hum Genet*. 1991; 48: p. 281-94.
 25. Scharf J, Yu D, Mathews C, Neale B, Stewart S, Fagerness J. Genome-wide association study of Tourette's syndrome.. *Mol Psychiatry*. 2013; 18: p. 721-8.
 26. Petek E. Disruption of a novel gene (IMMP2L) by a breakpoint in 7q31 associated with Tourette syndrome.. *Am. J. Hum. Genet*. 2001; 68: p. 848-58.
 27. Verkerk A, et al. CNTNAP2 is disrupted in a family with Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder.. *Genomics*. 2003; 82: p. 1-9.
 28. Abelson J, Kwan K, O'Roak B, Baek D, Stillman A, Morgan T. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science* 2005. 2005; 310(5746): p. 317-20.
 29. Lawson-Yuen A, Saldivar J, Sommer S, Picker J. Familial deletion within NLGN4 associated with autism and Tourette syndrome.. *Eur. J. Hum. Genet.*. 2008; 16: p. 614-8.
 30. Bruses J. Identification of gene transcripts expressed by postsynaptic neurons during synapse formation encoding cell surface proteins with presumptive synaptogenic activity. *Synapse*. 2010; 64: p. 47-60.
 31. Seuchter S, Hebebrand J, Klug B, Knapp M, Lehmkuhl G, Poustka F. Complex segregation analysis of families ascertained through Gilles de la Tourette syndrome. *Genet Epidemiol*. 2000; 18: p. 33-7.
 32. The Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics.. A complete genome screen in sib pairs affected by Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*. 1999; 65: p. 1428-36.
 33. Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. Genome scan for Tourette disorder in affected-sibling-pair and multigenerational families.. *Am J Hum Genet* 2007;80:265-272. 2007; 80: p. 265-72.
 34. Curtis D, Brett P, Dearlove A, McQuillin A, Kalsi G, Robertson M. Genome scan of Tourette syndrome in a single large pedigree shows some support for linkage to regions of chromosomes 5, 10 and 13.. *Psychiatr Genet*. 2004; 14: p. 83-7.
 35. O'Roak B, Morgan T, Fishman D, Saus E, Alonso P, Gratacos M. Additional support for the association of SLITRK1 var321 and Tourette syndrome.. *Mol Psychiatry*. 2010; 15: p. 447-50.
 36. Deng H, Le W, Xie W, Jankovic J. Examination of the SLITRK1 gene in Caucasian patients with Tourette syndrome.. *Acta Neurol Scand*. 2006; 114: p. 400-2.
 37. Scharf J, Moorjani P, Fagerness J, Platko J, Illmann C, Galloway B. Lack of association between SLITRK1var321 and Tourette syndrome in a large family-based sample.. *Neurology*. 2008; 70: p. 1495-6.
 38. Miranda D, Wigg K, Kabia E, Feng Y, Sandor P, Barr C. Association of SLITRK1 to Gilles de la Tourette syndrome.. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009; 150B: p. 483-6.
 39. Karagiannidis I, Rizzo R, Tarnok Z, Wolanczyk T, Hebebrand J, Nöthen M. Replication of association between a SLITRK1 haplotype and Tourette syndrome in a large sample of families.. *Mol Psychiatry*. 2012; 17: p. 665-8.
 40. Stillman A, Krsnik Z, Sun J, Rasin M, State M, Sestan N, et al. Developmentally regulated and evolutionarily conserved expression of SLITRK1 in brain circuits implicated in Tourette syndrome.. *J Comp Neurol*. 2009; 513: p. 21-37.
 41. Kroisel P, Petek E, Emberger W, Windpassinger C, Wladika W, Wagner K. Candidate region for Gilles de la Tourette syndrome at 7q31.. *Am J Med Genet*. 2001; 101: p. 259-61.
 42. Piacentini J, Woods D, Scahill L, Wilhelm S, Peterson A, Chang S. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial.. *JAMA*. 2010; 303: p. 1929-37.
 43. Cavanna A, Servo S, Monaco F, Robertson M. The behavioral spectrum of Gilles de la Tourette syndrome.. *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*. 2009; 21(1): p. 13-23.
 44. Kurlan R. Clinical practice. Tourette's syndrome.. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363: p. 2332-8.
 45. Lawden M. Gilles de la Tourette syndrome: a review.. *J R Soc Med*. 1986; 79: p. 282-7.
 46. Leckman J, Bloch M, Scahill L, RA K. Tourette syndrome: the self under siege.. *J Child Neurol*. 2006; 21: p. 642-9.

Manifestaciones Neuropsiquiátricas de la Enfermedad de Whipple en una Adolescente: A Propósito de un Caso.

Neuropsychiatric Manifestations Of Whipple Disease In An Adolescent: Case Report.

María Clara Herraéz-Martin de Valmaseda,¹ Manuel Ajoy-Chao,² María Teresa Aparicio-Reinoso³

Resumen

La enfermedad de Whipple (EW) es una rara infección sistémica crónica producida por el actinomiceto *Tropheryma Whipplei*. Las manifestaciones clínicas son principalmente intestinales, si bien en ocasiones se asocian presentaciones extraintestinales (articulares, cardíacas, pulmonares neurológicas...), e incluso pueden presentarse sólo éstas últimas.

Se presenta una paciente de 15 años derivada al servicio de Psiquiatría, con el diagnóstico de depresión, con un evolución de 6 meses con empeoramiento, ingreso por intento autolítico y paralelamente refiere sintomatología neurológica atípica. Se le remite a Neurología para descartar patología orgánica, incluyendo patologías autoinmunes (encefalitis antiNMDA), encontrándose en el estudio, PCR positivo a *Tropheryma Whipplei* en LCR, diagnosticándose de enfermedad de Whipple con afectación neurológica. Se realizó tratamiento antibiótico según las pautas establecidas, repitiéndose al finalizar el tratamiento la punción lumbar, resultando ésta negativa y con mejoría clínica tanto neurológica como psiquiátrica.

Palabras clave: Enfermedad de Whipple. Manifestaciones neuropsiquiátricas. PCR.

Abstract

Whipple disease (WD) is a rare chronic systemic infection caused by the actinomycete *Tropheryma Whipplei*. The clinical manifestations are mainly intestinal, although occasionally may present extraintestinal locations (joints, heart, pulmonary, central nervous system...), and even the last can be the only symptom.

We present a 15-year-old female patient referred to the psychiatry service, with a diagnosis of depression, with a 6-month evolution with worsening, admission due to autolytic attempt and, at the same time, atypical neurological symptomatology. She is referred to Neurology to rule out organic pathology, including autoimmune pathologies (antiNMDA encephalitis, ...), finding in the study, PCR positive *Tropheryma Whipplei*, and being diagnosed of Whipple disease with neurological involvement. Antibiotic treatment was performed according to the established guidelines, repeated at the end of the treatment the lumbar puncture, resulting this negative and with clinical neurological improvement as well as psychiatric.

Keywords: Whipple's disease, Neuropsychiatric symptoms, PCR.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

Introducción

La enfermedad de Whipple se describió por Whipple en 1907, pero el primer cultivo que detectó al *Tropheryma Whipplei* no tuvo lugar hasta un siglo más tarde. Es una enfermedad rara, de presentación mundial, más frecuente en hombres (8/1)¹, con una media de edad sobre 40-50 años. Es una bacteria que se trasmite entre humanos por vía oral-fecal.²

Las manifestaciones clásicas incluyen artralgias, pérdida de peso, diarrea y dolor abdominal.^{3,4} Dado la inespecificidad de las mismas el diagnóstico suele retrasarse años. Normalmente afecta al intestino, pero puede afectar

al corazón, pulmón, sistema nervioso, ojos, sistema sanguíneo, endotelio, y nódulos linfáticos.

Los síntomas y signos neurológicos pueden ser únicos (5% de las formas neurológicas) o la manifestación predominante de la EW (20-40% de los casos). Los síntomas más frecuentes son apatía, irritabilidad, síntomas psiquiátricos, trastornos de las funciones mentales, oftalmoplejia supranuclear, miorritmias y dificultad para la marcha. Los movimientos anormales de los músculos oculares, oculomasticatorios y oculo-facioesqueléticos, y las miorritmias, son considerados patognomónicos de la EW.⁵

¹Especialista en Psiquiatría. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España.

²Especialista en Psiquiatría. Hospital General de Fuerteventura, España.

³Especialista en Psiquiatría. Hospital Infanta Leonor, Madrid, España.

Correspondencia:

María Clara Herraéz Martin de Valmaseda
Calle Siro Muela 37, Bajo, Madrid 28027, España.
E-mail: claraherrez@telefonica.net

Al menos un 10% de los pacientes afectados de la enfermedad de Whipple muestran síntomas neurológicos, siendo la tríada clínica compuesta por demencia, oftalmoplejía y mioclonías una asociación frecuente.⁶

Las alteraciones cognitivas son comunes y afectan al 71% de los pacientes con signos neurológicos, que pueden llegar hasta la demencia. Los síntomas psiquiátricos como la depresión y las alteraciones de la personalidad se observan en casi la mitad de los pacientes con compromiso neurológico.

El diagnóstico se realiza por la presencia de macrófagos PAS positivos y atrofia de las vellosidades en la mucosa intestinal, identificación de la bacteria por microscopio, o identificación del RNA bacteriano por PCR. En los casos con sospecha clínica de EW y ausencia de evidencias histológicas, o con manifestaciones extraintestinales aisladas, se requiere la confirmación con microscopio electrónico (ME), con biopsias intestinales o con técnica de reacción en cadena polimerada (PCR) específicas de las distintas secuencias del genoma de *T. whipplei*. Cuando las muestras intestinales no dan resultados positivos, deben tomarse muestras de tejidos de otros órganos (hígado, líquido cefalorraquídeo,...) incluso cerebral para obtener un diagnóstico correcto.⁷ El compromiso neurológico asintomático en la EW ha sido demostrado mediante la detección del DNA de *T. Whipplei* en el líquido cefalorraquídeo, por medio de la PCR, lo cual sirve de control para la respuesta al tratamiento.

Debido a ser un trastorno raro y en ausencia de síntomas típicos el diagnóstico suele retrasarse años. Su evolución sin tratamiento es letal, y éste debe hacerse con antibióticos que pasen la barrera hematoencefálica, como cotrimoxazol o ceftriaxona, para evitar las recaídas neurológicas.⁸ En la actualidad, se aconseja ceftriaxona (2 g/día) o meropenem (3 g/día) por vía intravenosa, seguido de cotrimoxazol (160-800 mg/2 veces día) por vía oral, al menos 12 meses. En las formas neurológicas aisladas se usa ceftriaxona (2-4 g/día) intravenosa durante 15-30 días, seguido de cotrimoxazol (320-1600 mg/día) o doxiciclina (200 mg/día) o cefixima (400 mg/día) hasta que la PCR en el líquido cefalorraquídeo sea negativa. Un tratamiento adecuado y temprano mejora el pronóstico y disminuye las posibles recidivas, que se describen hasta un 2-33% en los 5 años siguientes. Cuando el diagnóstico es tardío, a pesar del tratamiento correcto y una mejoría clínica y de las pruebas de imagen, en ocasiones se mantienen secuelas neuropsicológicas importantes.^{9,10}

Caso Clínico

Una adolescente de 15 años es remitida a nuestra consulta de psiquiatría infanto-juvenil en el Centro de Salud Mental, en octubre 2017, desde la consulta hospitalaria, con el diagnóstico de depresión moderada-grave y rasgos anárquicos de personalidad para seguimiento y tratamiento.

Refiere desde enero 2017 una alteración en la vista, con sensación de pérdida de la visión binocular, y de irrealidad como si fuera todo una película plana (a veces toca con las manos para ver que su madre o las cosas tienen volumen). Presenta midriasis. Progresivamente ha ido sintiendo pérdida de concentración, bajo rendimiento en los estudios y pérdida de interés por las cosas. La paciente es una buena estudiante, tiene altas capacidades, siempre ha sacado todo con excelentes notas, y comienza a suspender. Todo ello le hace sentirse muy ansiosa y cada vez peor de ánimos. Refiere apatía y tendencia al llanto. Han consultado previamente en psiquiatría/psicología en consultas privadas, y en la consulta hospitalaria. Ha sido diagnosticada depresión mayor y ha iniciado tratamiento con fluoxetina 20 mg que ha ido subiendo a 40 mg con mejoría parcial.

Tras un primer contacto con nosotros, y antes de tener una valoración psiquiátrica de la paciente, tiene una atención en urgencias por intento autolítico siendo preciso un ingreso hospitalario, destaca la sintomatología depresiva-ansiosa y cambian el antidepresivo por sertralina, con mejor respuesta. Plantean diagnóstico: T. depresivo mayor, episodio único, moderado y T. disociativo y de conversión no especificado.

Aunque refiere una mejoría en el ánimo, la clínica que inició el cuadro, sobretodo la sensación de visión "diferente" y la dificultad para concentrarse se mantienen, y considera la causa de sentirse mal.

Desde el punto de vista psiquiátrico se confirma un cuadro de depresión mayor con anhedonia, tristeza, irritabilidad, falta de ilusión por el futuro, e importante ansiedad. La familia refiere cambios en el comportamiento de la paciente en la vida diaria.

Antecedentes Familiares: En la familia materna hay antecedentes de depresión y la abuela materna está diagnosticada de Dependencia a Alcohol y Trastorno Límite de Personalidad, actualmente con Síndrome de Korsakoff.

Estructura familiar: La paciente vive con la madre, es hija única. Los padres están separados desde que tenía 12 años con custodia compartida.

Antecedentes Personales: No existen datos significativos en su desarrollo en la infancia. Está diagnosticada de altas capacidades en 3º de primaria (va un curso por delante). Ha tenido problemas sociales al iniciar la ESO que motivó cambios escolares, estando actualmente integrada.

Hábitos: No refiere consumo de alcohol, tabacos u otros tóxicos.

En la exploración psicopatológica: Está consciente y orientada auto y alopsíquicamente. Presenta un estado hipotímico con apatía y anhedonia. Refiere cierta desesperanza e irritabilidad ante su situación, así como miedo a no saber qué le ocurre. No presenta alteraciones del curso o contenido del pensamiento, ni alteraciones sensorio-perceptivas. No refiere ideación autolítica estructurada y

tiene planes de futuro. No señala alteraciones del sueño ni del apetito. Presenta síntomas posibles de fenómenos de disociación (sensaciones de irrealidad), con repercusión importante en su vida, sin claro desencadenante, ni factores que lo expliquen. Tiene conciencia de enfermedad.

Dado que la clínica es atípica, se valoran diagnósticos diferenciales, dentro de Psiquiatría, como posible cuadro disociativo versus depresión mayor, y a nivel orgánico se solicita una valoración neurológica completa, incluyendo descartar encefalitis autoinmune y paraneoplásica por lo que es ingresada en neurología en diciembre 2017.

Se le realiza estudio completo como reseñamos a continuación:

Exploración neurológica sin focalidad.

Potenciales evocados visuales dentro de límites normales.

Analítica: anemia, vitamina B12 baja, compatible con posible cuadro de malabsorción. Destaca ceruloplasmina en límite bajo, con cupremia normal, ferritina y hierro bajo, disminución de ácido fólico y aumento de homocisteína.

Serología suero: Virus (CMV, VEB, VHS I y II, VHZ), Bacterias (Listeria): Negativas.

En suero: AC anti NMDA, anti LGII, anti AMPA, anti GABA A y B, anti CASPER2, anti Yo y anti Hu, anti Ri, anti Ma, anti-antifisina, anti CV2: Negativos

RMN (craneal y abdominal) y EEG: Normal

Potenciales evocados: Normales

RM Abdomen sin hallazgos significativos.

Exploración oftalmológica: Normal.

Panendoscopia oral: Normal. Biopsias normales.

Punción Lumbar:

-LCR: Transparente, Incoloro, hematíes 60/uL, no leucocitos. Bioquímica: Glucosa 57,43, proteínas 9,8 (bajas), ácido Láctico 13.

-Microbiología negativa, ausencia de flora bacteriana, tinción Gram, no se observan polimorfocitos, no se observan microorganismos.

-Diagnóstico anatomopatológico: dentro de límites normales.

-LCR: albúmina 7,83 (baja), Ausencia de bandas oligoclonales.

-Serología en LCR negativo a VDRL, Borrelia, Listeria, Citomegalovirus, Echovirus, EpsteinBarr, Herpes1-2, HIV, Varicela zoster y adenovirus.

Anticuerpos antineuronales (NMDA) en LCR negativos.

Biología y genética molecular: DNA Tropheryma whipplei positivo.

Se diagnostica Enfermedad de Whipple con afectación intestinal (ver signos de malabsorción en la analítica) y extraintestinal (neurológica).

Se inicia tratamiento antibiótico según pautas, primero intravenoso y luego oral por un año y medio. Se le

repite la punción lumbar dando negativo el PCR (marzo 2018) como se indica en el control del tratamiento. Progresivamente hay una recuperación de la capacidad de concentración, retoma los estudios con media de notable y hay una clara mejoría de la sintomatología depresiva. Se mantienen sensación de visión plana pero con menos intensidad y se mantiene cuadro ansioso, reactivo a toda la situación vivida por lo que la mantenemos en seguimiento en salud mental, además de Neurología.

Comentarios

Si bien la enfermedad de Whipple es más frecuente en varones, a partir de los 50 años, y con sintomatología digestiva, el caso reportado, es de una mujer adolescente, siendo muy infrecuente y raro este diagnóstico a esta edad, con predominio de clínica psiquiátrica (depresión y ansiedad), deterioro neuropsicológico (pérdida de concentración y bajo rendimiento académico) y síntomas neurológicos atípicos (alteración de la visión). Aunque la clínica inicialmente se podía explicar dentro de un cuadro depresivo versus un cuadro disociativo con sintomatología depresiva, la atipicidad de la alteración de la visión, así como la disminución del rendimiento y pérdida de concentración progresiva en una estudiante hasta ese momento brillante y sin desencadenantes para el deterioro cognitivo, hizo pensar en una afectación más multisistémica. En el diagnóstico diferencial se sospecharon cuadros neurológicos más en la línea de una posible encefalitis límbica (mujer joven, sintomatología neuropsiquiátrica inespecífica...) que fueron descartadas, pero este caso nos hace valorar la importancia de hacer siempre un diagnóstico diferencial sistematizado, buscando enfermedades sistémicas con manifestaciones neuropsiquiátricas aunque éstas sean infrecuentes, sabiendo que si no se hace el diagnóstico temprano va a repercutir negativamente en la evolución del paciente.

La enfermedad de Whipple suele tardarse años en diagnosticar dada la variabilidad de la clínica, y más cuando no es predominantemente digestiva (en este caso aunque existía la diarrea, malabsorción, no se centró el estudio en ello). En los casos de afectación neurológica es frecuente el diagnóstico incorrecto, pasando años con diagnóstico no sólo psiquiátricos, sino de demencia, Parkinson... En pacientes jóvenes es muy importante tener siempre presente aquellas causas que tienen tratamiento desde el principio, ya que cuando éste es tardío, a pesar de la respuesta al tratamiento puede dejar secuelas irreversibles como vemos en la literatura. En la revisión bibliográfica se reportan numerosos casos clínicos^{11,12,13,14} donde vemos como la atipicidad sintomática dificulta su diagnóstico, la sintomatología neuropsiquiátrica aparece confundiendo el diagnóstico (depresión, demencia, encefalitis límbica...) y en ocasiones son signos patognómicos (movimientos oculomastetores...) los que han

puesto a los médicos sobre la sospecha, o en otros como en este caso, ha sido la sospecha de enfermedades sistémicas y el estudio neurológico sistemático la que ha podido encontrar el DNA en LCR, posibilitando su tratamiento y evitando un deterioro progresivo.

Para finalizar debemos enfatizar la dificultad de diagnóstico en el caso presentado (edad, sexo, signos inespecíficos digestivos, biopsias intestinales negativas...) y la importancia de incluir las enfermedades de presentación infrecuente en los diagnósticos diferenciales.

Referencias

1. Bures, J, Kopácová M, Douda T, Bártoová J, Toms J, Rejchrt S, Tacheći I. Whipple's Disease: Our own experience and review of the literature. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013; 2013: 478349.
2. Montes J., Flores R., Hernández L., Sánchez MA, Valencia M. La enfermedad de Whipple. *Revista médica del Hospital General de México* 2007; 70 (4): 194-199.
3. Marth T, Raoult D. Whipple's disease. *The Lancet* 2003; 361: 239-46.
4. Durand DV, Lecomte C, Cathébras P, et al. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. *Société Nationale Française de Médecine Interne. Medicine (Baltimore)* 1997; 76:170-84
5. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's Disease. *N. Engl. J. Med.*: 2007; 356(1):55-56
6. Alba D, Molina F, Vázquez J. Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Whipple. *An. Med. Interna* 1995; 12: 508-12.
7. Dymon I, Tabaka-Pradela J, Knast K, Dudek D, Rudzinska M. Neurological and neuropsychological complications in the course of chronic Whipple's disease - case report. *Psychiatr. Pol.* 2017; 51(5):953-961
8. Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, Fahn S, Odel J. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann. Neurol.* 1996; 40: 561-8.
9. Manzel K, Tranel D, Cooper G. Cognitive and behavioral abnormalities in a case of central nervous system whipple disease. *Arch. Neurol.* 2000; 57(3):399-403.
10. Christidi F, Kararizou E, Potagas C, Triantafyllou NI, Stamboulis E, Zalonis I. Neurocognitive impairment in Whipple disease with central nervous system involvement. *Cogn. Behav. Neurol.* 2014 Mar; 27 (1): 51-6.
11. Ojeda E, Cosme A, Lapaza J, Torrado J, Arruabarrena I, Alzate L. Manifestaciones infrecuentes de la enfermedad de Whipple: estudio de cuatro casos (Uncommon clinical features in Whipple's disease: an assay of four cases). *Gac. Med. Bilbao.* 2005; 102: 75-79.
12. Lombardo S, Roldán E, Bravo F. Enfermedad de Whipple: presentación de un caso infrecuente de afectación cerebral aislada. *Neurología* 2013; 28(5): 317-319.
13. Blanc F, Ben Abdelghani K, Schramm F, Jaulhac B, Chatelus E, Sordet C, Gottenberg JE, Sibia J. Whipple limbic encephalitis. *J. Arch. Neurol.* 2011 Nov; 68 (11): 1471-3.
14. Hens M, Foronda J, Montes J, Nieto I, Cobo MP, Quesada J, Camacho B. Enfermedad de Whipple: una infrecuente causa bacteriana de demencia (Whipple's Disease: an uncommon cause of dementia). *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* 2009; 29 (2):535-538.

Oclusión Endovascular de Arteria Carótida Interna Aberrante Como Causa de Tinnitus Pulsátil.

Endovascular Occlusion Of Aberrant Internal Carotid Artery Causing Tinnitus.

Oliverio Vargas MD,¹ Daniel Mantilla-García MD,¹ Melquisedec Galvis MD,²
Carlos Ferreira-Prada MD,³ Ligia Mateus MD,⁴ Diego Muñoz-Suárez MD⁵

Resumen

Presentamos el caso de un paciente de 43 años con historia de tinnitus crónico intratable y pulsátil debido al curso aberrante de la arteria carótida interna derecha. En los estudios complementarios, la arteriografía mostró un polígono arterial de Willis preservado y un test de oclusión permeable sin síntomas neurológicos a la oclusión de la arteria carótida derecha. Se realizó oclusión endovascular de la arteria carótida interna derecha en las porciones petrosa y lacerum, con alivio inmediato de los síntomas.

Palabras clave: Pulsátil, tinnitus, arteria carótida, aberrante, endovascular, oclusión.

Abstract

We present a case of a 43-years old male patient with a history of chronic and intractable pulsatile tinnitus due to an aberrant course of the right internal carotid artery. In complementary studies, the angiography showed a preserved Willis' arterial polygon and a balloon-occlusion test with adequate patency and no neurological symptoms. We performed the endovascular occlusion of the right internal carotid artery in the petrous and lacerum portions with the relief of symptoms.

Keywords: Pulsatile, tinnitus, carotid arteries, aberrant, endovascular, occlusion.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

Introducción

El tinnitus es la percepción no deseada de un sonido que se origina, o parece originarse, de uno o ambos oídos. La palabra tinnitus se deriva del Latín tinnire, que significa “sonar”, aunque el ruido puede ser descrito como zumbante, sonante, silbante, de clicks o musical. El tinnitus crónico persistente puede afectar hasta el 10% de los adultos en la población general, aunque solo una pequeña minoría de estos es de carácter severo.¹ La severidad percibida del tinnitus puede tener poca correlación con el impacto en la vida del paciente, esto puede oscilar entre carácter leve o incapacitante. Sin embargo, la severidad del tinnitus puede llevar a los pacientes a cometer hasta el suicidio, en casos de síntomas intratables. A con-

tinuación presentamos un caso de tinnitus intratable causado por un origen aberrante de la arteria carótida interna con alivio total posterior a oclusión de la misma y sin déficit neurológico.

Presentación de Caso

Se trata de un paciente masculino de 43 años de edad que inició con un cuadro de tinnitus pulsátil e hipoacusia en el lado derecho desde 2014. El tinnitus se correlacionaba con el latido cardíaco. Fue tratado inicialmente por Otorrinolaringología con Betahistina sin mejoría. Adicionalmente, desde el comienzo de 2017, presentó vértigo relacionado. Debido a la severidad de sus síntomas el

1Radiólogo intervencionista – Neurointervencionista. Jefe del grupo de Radiología intervencionista Clínica FOSCAL y FOSCAL Internacional. Bucaramanga, Colombia.

2Radiólogo intervencionista – Neurointervencionista. Clínica FOSCAL y FOSCAL Internacional. Bucaramanga, Colombia.

3Neurocirujano Endovascular. Clínica FOSCAL y FOSCAL Internacional. Bucaramanga, Colombia.

4Cirujana Vascul ar Periférico. Clínica FOSCAL y FOSCAL Internacional. Bucaramanga, Colombia.

5Residente de Neurocirugía. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Correspondencia:
Diego Muñoz-Suárez, MD
Calle 39B Sur # 72 J – 45
Bogotá, Colombia
dirmunozsu@unal.edu.co

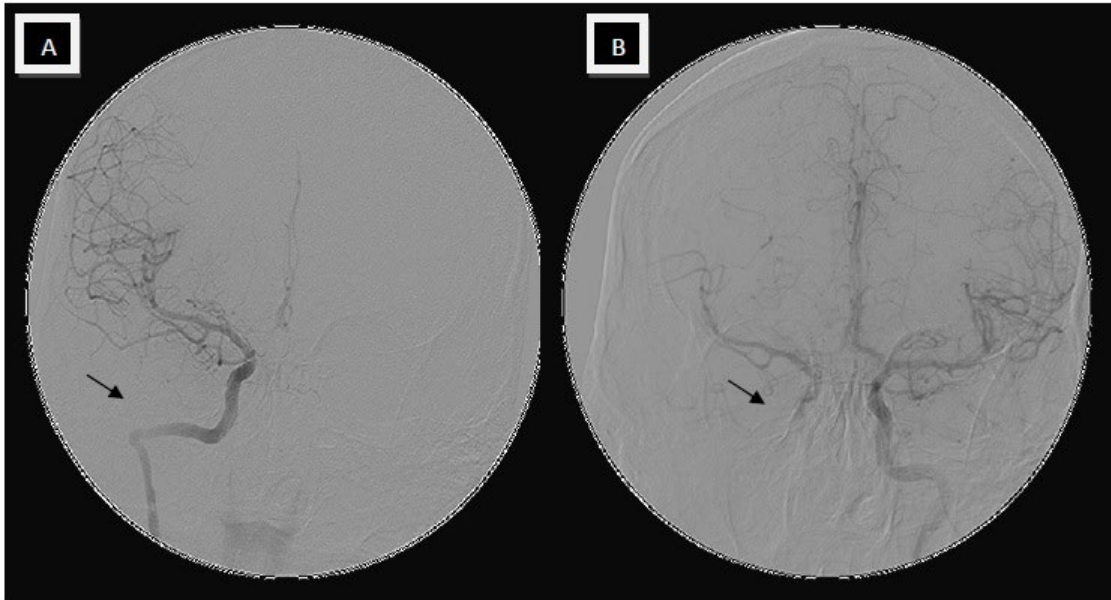


Figura 1. Angiografía con sustracción digital mostrando: A. ACI derecha aberrante evidenciando cambios en el hueso petroso y estenosis en el sitio de entrada (flecha). B. ACI izquierda con compresión manual de la ACI derecha evidenciando permeabilidad del polígono de Willis. Nótese ausencia de flujo a través de ACI derecha (flecha).

paciente cometió 2 intentos de suicidio previos a nuestra consulta. Ingresó remitido a nuestro servicio con sospecha de un tumor tipo glomus.

Decidimos realizar una arteriografía con sustracción digital (DSA) (Fig. 1) para la evaluación y descartar patología tumoral y/o trayecto aberrante de la arteria carótida interna (ACI) derecha.

Se identifican hallazgos de trayecto aberrante de ACI derecha por lo que procedemos a realizar un test de oclusión con balón (Fig. 2) por 30 minutos. No se evidencia compromiso neurológico y se observa mínimo flujo colateral y reflujo retrógrado a través de la arteria carótida externa (ACE) derecha.

Por tal motivo, se decide excluir la ACI aberrante derecha utilizando coils largos con control arteriográfico del caso con evidencia de llenado retrógrado a través de ramas de la ACE derecha y ramas contralaterales de la ACI izquierda (Fig.3). Durante el cuidado postoperatorio, el paciente mejoró marcadamente de los síntomas (>90%) sin compromiso neurológico. En el seguimiento ambulatorio, el paciente no manifiesta la presencia de tinnitus pero persiste la hipoacusia derecha.

Discusión y Comentarios

Anatómicamente, la arteria carótida interna (ACI) tiene cuatro porciones. La porción petrosa tiene un trayecto vertical y horizontal en un canal óseo a través del hueso temporal. Su corto trayecto vertical es anterior e inferior a la cóclea y es separado de la cavidad timpánica por una delgada lámina de hueso. Luego, cambia a

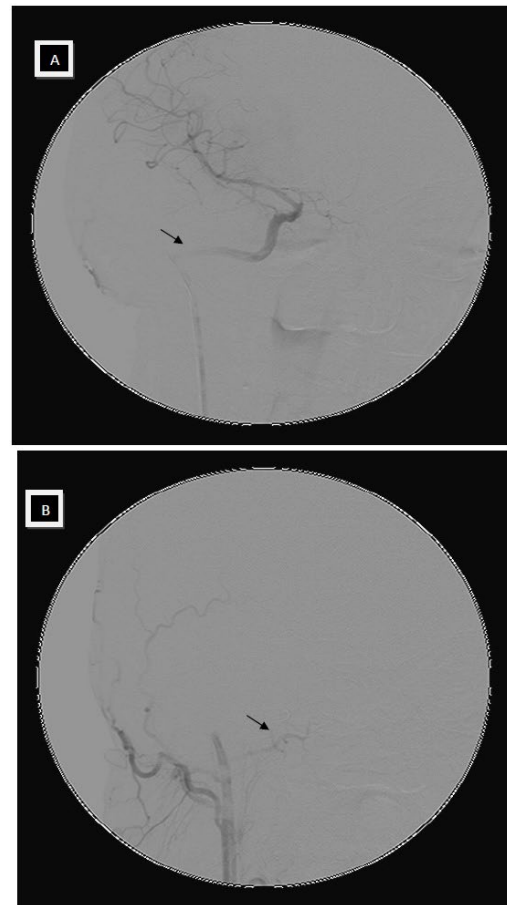


Figura 2. A. Microcatéter con una microguía (flecha) en el segmento petroso de la ACI derecha. B. La imagen muestra oclusión de la ACI derecha utilizando un balón (no observado) y el flujo colateral a través de ramas de la arteria carótida externa (ACE) derecha (flecha).

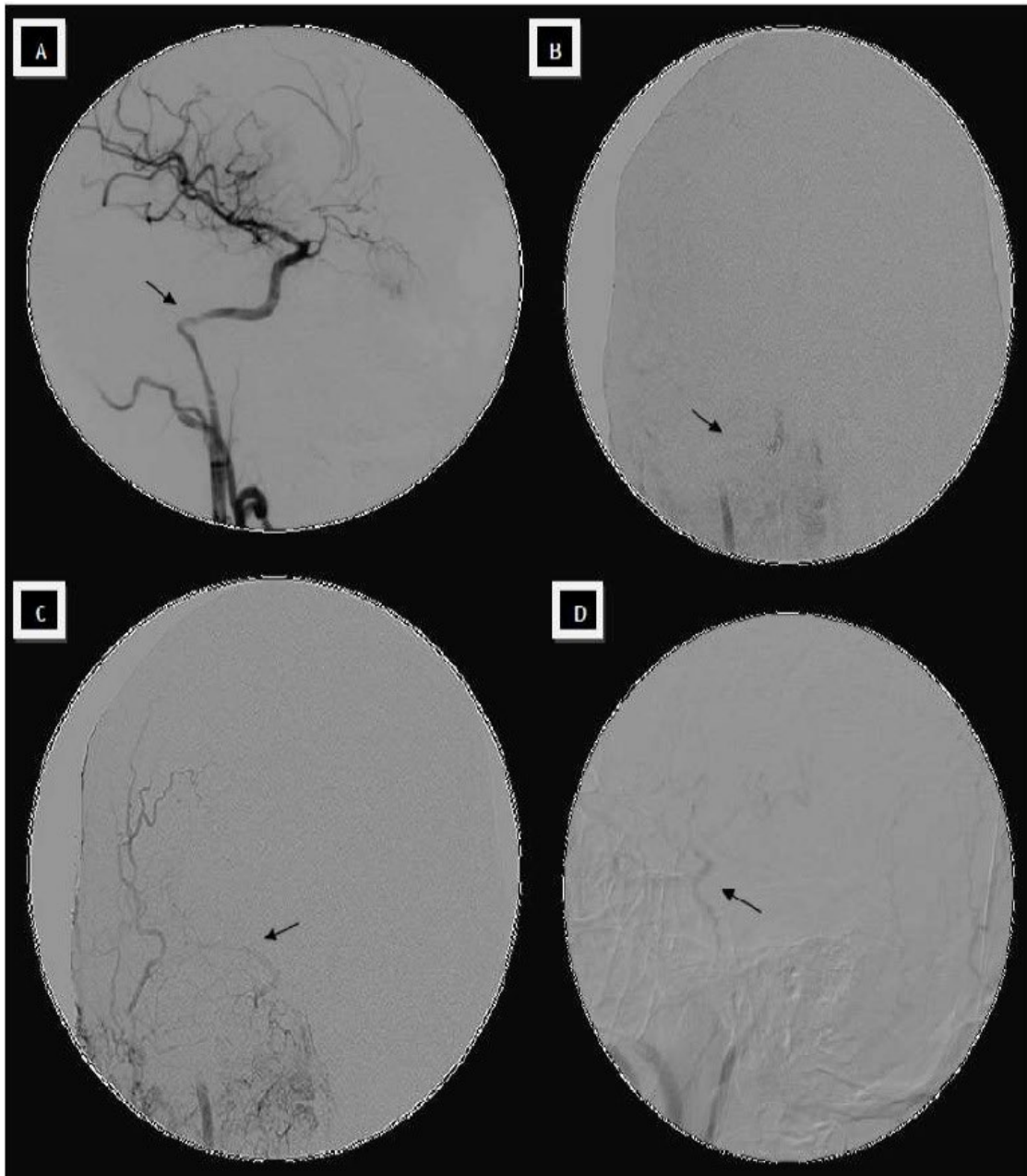


Figura 3. A. Se muestra la DSA antes del procedimiento. Nótese, otra vez, la ACI derecha angulada y la estenosis (flecha) en la entrada del segmento petroso. B. DSA después de la colocación de los coils (flecha) para obstrucción de la ACI derecha. C. DSA control posterior a la oclusión evidenciando flujo colateral y anastomosis con ACE derecha (flecha). D. Proyección lateral mostrando flujo colateral a través de la ACE derecha.

antero-medial y viaja a través del plano horizontal bajo la trompa de Eustaquio. Posteriormente entra a la fosa craneal vía el foramen lacerum. La rama caroticotimpánica de la ACI, la cual es un remanente de la arteria hioidea, deja la carótida para entrar a la cavidad timpánica sobre el oído medio. Esta se une a la arteria timpánica inferior en el promontorio, la cual es rama de la arteria faríngea ascendente. En la ausencia del trayecto vertical, la irrigación de esa región es vía arteria timpánica inferior y caroticotimpánica de la porción horizontal de la ACI y atravesando la cavidad timpánica.²⁻⁶

En la aproximación clínica, algunos investigadores dividen el tinnitus por etiología entre orígenes al interior o en el exterior del sistema auditivo; percibido solo por el paciente (subjetivo) o por otra persona (objetivo). Además, es importante clasificar el tinnitus como pulsátil o no pulsátil para determinar las respectivas estrategias.^{5,7} Entre las causas de tinnitus pulsátil, la etiología vascular tiene un papel importante, siendo las patologías como las malformaciones vasculares, la fístula arteriovenosa y las vasculopatías la sospecha inicial aunque de muy baja frecuencia de presentación.^{1,7,8} Basados en el estudio de

Somnez et al. se evaluaron 74 pacientes con tinnitus pulsátil, en las cuales, se pudo descubrir una causa en todos los pacientes con tinnitus objetivo (11 pacientes) y solo en 39 pacientes con tinnitus subjetivo (61,9%).⁷ Entre los 74 pacientes, la arteria carótida aberrante solo fue identificada en un paciente de 5 años de edad.⁷

Sin embargo, los síntomas y la entrevista con el paciente no son específicos de una etiología, mucho menos en nuestro caso, de trayecto aberrante de arteria carótida;⁹ así, actualmente, todas las imágenes juegan un papel fundamental para aclarar las posibles causas y orientar el manejo. En la tomografía computada (CT), el trayecto aberrante de la ACI corre posterior al bulbo yugular con un foco de estenosis a la entrada de la base del cráneo.¹ Se encontrará una placa ósea deficiente sobre la porción timpánica de la ACI y el segmento vertical del canal carotídeo estará ausente. En la arteriografía con sustracción digital (DSA), la ACI aberrante muestra una característica de desplazamiento lateral más allá de la línea vestibular (llamada también línea de Lapayowker) en el hueso petroso y un giro medial a la cavidad del oído medio.¹ El uso de resonancia magnética y angiografía por resonancia (MRI/MRA) puede reemplazar a la DSA debido a su calidad aceptable, reconstrucción y resolución de imágenes. Sin embargo, el examen DSA es mandatorio para las intervenciones quirúrgicas y endovasculares.¹⁰

El tratamiento de esta condición es controversial. Aunque existen muchos casos presentados en la literatura, una mínima parte puede ofrecer manejo quirúrgico o endovascular.^{4,6} Aunque este último es menos descrito, el manejo quirúrgico, como la reconstrucción de la ACI o endarterectomía,¹¹ es necesario para el tratamiento del tinnitus pulsátil si síntomas de apoplejía, ataque isquémico transitorio al cerebro, destrucción de las estructuras circundantes, ocurrencia de aneurismas y embolismo cerebral están presentes.¹¹ Es prudente limitar el manejo quirúrgico a pacientes con síntomas de pares craneales severos, debido a que la manipulación de la arteria carótida puede llevar a sangrado, apoplejía o déficit neurológico transitorio.¹² Contrariamente y para nuestro caso, hemos propuesto una terapia diferente, teniendo en cuenta, el excelente polígono arterial y el test de oclusión sin déficit neurológico.

Referencias

1. Miller TR, Serulle Y, Gandhi D. Arterial Abnormalities Leading to Tinnitus. *Neuroimaging Clin NA*. 2016;26(2):227-236. doi:10.1016/j.nic.2015.12.002.
2. El H, Island R. Aberrant internal carotid artery: Classic findings on. 1986.
3. Yetişer S. Aberrant carotid artery in the middle ear. *Balkan Med J*. 2015;32(1):111-113. doi:10.5152/balkanmedj.2015.15268.
4. Honkura Y, Hidaka H, Ohta J, Gorai S, Katori Y, Kobayashi T. Surgical treatment for the aberrant internal carotid artery in the middle ear with pulsatile tinnitus. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41(2):215-218. doi:10.1016/j.anl.2013.10.002.
5. Endo K, Maruyama Y, Tsukatani T, Furukawa M. Aberrant internal carotid artery as a cause of objective pulsatile tinnitus. *Auris Nasus Larynx*. 2006;33(4):447-450. doi:10.1016/j.anl.2006.03.007.
6. Song Y-S, Yuan Y-Y, Wang G-J, Dai P, Han D-Y. Aberrant internal carotid artery causing objective pulsatile tinnitus and conductive hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 2012;132(10):1126-1130. doi:10.3109/00016489.2012.684400.
7. Sonmez G, Basekim CC, Ozturk E, Gungor A, Kizilkaya E. Imaging of pulsatile tinnitus: a review of 74 patients. *Clin Imaging*. 2007;31(2):102-108. doi:10.1016/j.clinimag.2006.12.024.
8. Yao W, Benjamin LC, Korzec K. Aberrant internal carotid artery causing erosion of the otic capsule: An unusual cause of pulsatile tinnitus. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1998;118(5):678-679. doi:10.1016/S0194-5998(98)70240-2.
9. Tugrul S, Eren SB, Dogan R, Kocak I, Sharifov R, Ozturan O. Intratympanic aberrant and hypoplastic carotid artery. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2013;34(5):608-610. doi:10.1016/j.amjoto.2013.02.010.
10. Shweel M, Hamdy B. Diagnostic utility of magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography in the radiological evaluation of pulsatile tinnitus. *Am J Otolaryngol*. 2013;34(6):710-717. doi:10.1016/j.amjoto.2013.08.001.
11. Singh DP, Forte AJ V, Brewer MB, Nowygrod R. Bilateral carotid endarterectomy as treatment of vascular pulsatile tinnitus. *J Vasc Surg*. 2009;50(1):183-185. doi:10.1016/j.jvs.2009.02.208.
12. Park CW, Jeon EJ. Pulsatile tinnitus arising from aberrant internal carotid artery at nasopharynx. *Korean J Audiol*. 2012;16(1):35-38. doi:10.7874/kja.2012.16.1.35.

Presentación de Mieloma Múltiple en Sistema Nervioso Central.

Multiple Myeloma Presentation In Central Nervous System.

Venus Rodríguez-Matías¹, Washington Ladines-Jaime¹, José Rodríguez-Matías³

Resumen

El mieloma múltiple es una gammopatía monoclonal en donde proliferan células plasmáticas. Su forma de presentación es con hipercalcemia, lesiones osteolíticas, anemia e insuficiencia renal. La afectación del sistema nervioso central es poco frecuente. Aproximadamente se presenta en 1% de pacientes. Su diagnóstico se realiza por medio del estudio de líquido cefalorraquídeo, con la presencia de células plasmáticas. No existe un tratamiento específico debido a la poca incidencia. Pero ha habido buenos resultados con el tratamiento intratecal.

Palabras clave: Células Plasmáticas, Mieloma Múltiple, Sistema Nervioso Central.

Abstract

Multiple myeloma is a monoclonal gammopathy with proliferation of plasma cells. Its form of presentation is hypercalcemia, osteolytic lesions, anemia and renal failure. The involvement of the central nervous system is rare. It occurs approximately in 1% of patients, whose diagnosis is made through the study of cerebrospinal fluid, with the presence of plasma cells. There is no specific treatment due to the low incidence. But there have been good results with intrathecal treatment.

Keywords: Plasma Cells, Multiple Myeloma, Central Nervous System.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que se caracteriza por presentar una banda monoclonal, infiltración de la médula ósea y daño en órgano blanco.

Su incidencia es similar en hombres y mujeres.¹ Su forma de presentación es con hipercalcemia, lesiones osteolíticas, anemia e insuficiencia renal.² El MM corresponde al 2% de las neoplasias y al 13% de las hemopatías malignas, la afectación extramedular es poco frecuente y la afección del sistema nervioso central se presenta en 1% de pacientes aproximadamente, cuyo diagnóstico se realiza por medio del estudio de líquido cefalorraquídeo.³ No existe un tratamiento específico debido a la poca incidencia. Pero ha habido buenos resultados con el tratamiento con quimioterapia sistémica, terapia intratecal, radioterapia.^{4,5} Tiene un pronóstico desfavorable.

Caso Clínico

Paciente de sexo masculino, de 69 años, raza mestiza, residente en Guayaquil, con antecedente patológico personal de hipertensión arterial, antecedente familiar de tía con cáncer de colon. Su cuadro clínico inició en noviembre 2015 con dolor abdominal, astenia, mareos, cefalea, acompañado de anemia con requerimiento transfusional. En exámenes de laboratorio se determinó hiperproteinemia y gammopatía monoclonal, confirmando con una biopsia de medula ósea Mieloma Múltiple. Inició tratamiento de quimioterapia con Bortezomib, Talidomida, Clopidogrel y Prednisona por 6 ciclos hasta julio 2016 y posterior mantenimiento con Talidomida, Prednisona y Clopidogrel hasta mayo 2017. En marzo 2017 presentó dolor en hemiarca mandibular izquierda acompañado de una lesión tumoral a nivel de reborde alveolar inferior izquierdo de aproximadamente de 4 cm, coloración rojiza, consistencia firme, sin secreción, y adenopatía

¹Médico Posgradista R3 Oncohematología, Universidad de Guayaquil - Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

²Médico Hematólogo, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

³Médico Neurocirujano, Universidad de Guayaquil.

Correspondencia:

Dra. Venus Rodríguez-Matías

E-mail: venus_aroma@hotmail.com

supraclavicular. Dicha masa fue biopsiada que resultó de la misma estirpe que su enfermedad de base. En el mes de mayo se inició nueva línea de quimioterapia con esquema Cybord (Ciclofosfamida, Bortezomib y Dexametasona) por 2 ciclos hasta el 26 de junio 2017. Durante el tratamiento presentó neumonía y fibrilación auricular de respuesta ventricular moderada. En agosto 2017 acude a emergencia con crisis convulsivas tónico-clónicas por 2 ocasiones, acompañada de agitación psicomotriz, pérdida de conciencia. En exámenes de imágenes se observaron lesiones tumorales en región occipital sugestivas de metástasis y en estudio de líquido cefalorraquídeo se evidenció la presencia de células plasmáticas, recibió tratamiento con fenitoína y retomando su tratamiento quimioterápico con Cybord y terapia intratecal, con muy buena respuesta hematológica periférica. Paciente acude a valoración por servicio de Radioterapia, pero presenta insuficiencia respiratoria y acude a emergencia donde fallece.

Serie ósea metastásica 2015/11/11: no revela la existencia de lesiones ocupantes de espacio líticas ni escleróticas en las estructuras exploradas.

Citometría de flujo 2015/11/10: medula ósea con población de células plasmáticas de 3.85%, positivo para los marcadores CD138, CD38, CD81, CD27 y con asincronismo para CD117, CD56, kappa positiva.

Biopsia de médula ósea 2015/12/10: los cortes muestran médula ósea con 3 espacios medulares, 10% de coágulos hemáticos, 10% de componente trabecular óseo, 20% de componente estromal adiposo, 60% de componente celular hematopoyético, el cual se ve desplazado por infiltración de células plasmáticas con mediana atipia y distribución irregular y en acúmulos y que representan hasta un 40% de la celularidad. Se realizan técnicas auxiliares de inmunohistoquímica: CD138: positivo en células plasmáticas 40% de células. CD45: positivo en linfocitos pequeños. CD15: positivo en células mieloides irregulares. CD117: no valorable. Diagnóstico: médula ósea hiper celular. Cuadro histopatológico e inmunofenotípico compatible con discrasia de células plasmáticas.

Biopsia de médula ósea 2016/08/15: plasmocitos 8%, medula ósea levemente hiper celular, aumentada la celularidad plasmocitos 8-10%, fibrosis grado I, CD138 positivo 8-10%

Biopsia de lesión tumoral en la encía 27/4/2017.

Microscopia: tejido epitelial escamoso de mucosa bucal con infiltración del corion mucoso por células con núcleos polimorfos, cromatina nuclear fina, nucléolos prominentes otros núcleos grandes con nucléolos centrales los cuales resultaron positivos con inmunomarcadores. CD45: positivo. Kappa y lambda: no valorables. CD3: positivo en linfocitos T acompañado CD20: negativo. Diagnóstico: teniendo en cuenta los antecedentes patológicos de Mieloma múltiple y los hallazgos inmunofenotípicos (CD45: positivo) los hallazgos histopatológicos

son sugestivos de neoplasia de células plasmáticas en región de la encía.

TAC de cerebro 2017/08/10: lesiones hipodensas a nivel a occipital medial derecha y periventricular izquierda, que pudieran corresponder a secuela isquémica versus localización secundaria de tumor. Figura 1.

RM cerebro 2017/08/14: se aprecian dos lesiones hipointensas de señal, de 17 y 9 mm intraaxiales de lóbulo

Tabla 1. Exámenes de laboratorio iniciales y de control.

Exámenes	2015/11/11	2017/8/29
Leucocitos	8.72	11.60
Hemoglobina	9.6	11.4
Hematocrito	32.0	35.3
Neutrófilos	3.23	7.41
Plaquetas	200.000	209000
Calcio total	9.3	7.70
LDH	342	505
Globulina	3.50	2.60
Proteínas totales	7.5	6.2
Albumina	4.0	3.6
Urea		29
Creatinina	1.3	0.77
Beta 2 microglobulina	3115	2934
IGG	2440	969
IGM	32.4	115
IGA	28.8	56
Kappa	801	857
Lambda	369	261
Electroforesis Proteína	25.6 %	17.4%

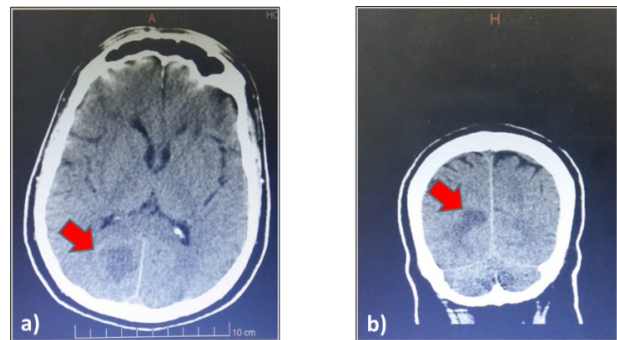


Figura 1. Tomografía simple de cráneo. a) plano axial, b) plano coronal

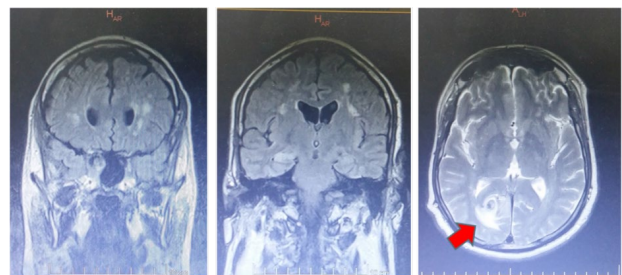


Figura 2. Resonancia magnética de cerebro en secuencias axial T2 y flair coronal

occipital derecho las mismas que realzan en forma anular postgadolinio intravenoso con edema citotóxico perilesional sugestivas de lesiones metastásicas dado el antecedente clínico. Se aprecian lesiones hiperintensas de señal en T2 y flair provenientes de la sustancia blanca de hemisferios frontoparietales compatibles con microangiopatías. Sistema ventricular central no dilatado. Línea interhemisférica centralizada. Imágenes sugestivas de metástasis. Figura 2.

Citometría de flujo de líquido cefalorraquídeo 2017/8/31: infiltración meningoencefálica por células plasmáticas con fenotipo patológico del 57.60%.

Tratamiento Propuesto

Quimioterapia sistémica: Tratamiento para pacientes elegibles para realizar trasplante autólogo de médula ósea (TAMO), deben ser tratados con 4 a 6 ciclos de quimioterapia con esquema con tres drogas que contenga inhibidor del proteosoma, inmunomoduladores y dexametasona. Los esquemas más utilizados son VTD (Bortezomib-talidomida-dexametasona), Cybord (Ciclofosfamida-bortezomib, dexametasona) y VRD (Bortezomib, lenalidomida, dexametasona). Pacientes no elegibles para realizar TAMO pueden recibir un esquema de tratamiento que contenga alquilantes tipo Cybord, VMP (Bortezomib-melfalán-prednisona).⁶

Terapia intratecal: Metotrexato, Citarabina, Hidrocortisona.

Radioterapia.

Tratamiento Realizado

Tratamiento de Mieloma múltiple (diagnóstico inicial). Bortezomib-lenalidomida-prednisona x 6 ciclos hasta 2016/07/18

Tratamiento de Mieloma en sistema nervioso central: Cybord x 3 ciclos

Terapia intratecal: Metotrexato, Citarabina, Hidrocortisona.

Discusión

El MM como presentación en sistema nervioso central es raro y agresivo, puede diagnosticarse inicialmente o durante la recaída, su tratamiento no está bien definido, pero al combinar quimioterapia sistémica, terapia intratecal y radioterapia, mejora la supervivencia.

Se realizó un estudio retrospectivo multiinstitucional en 38 centros de 20 países, que incluyó 172 pacientes con MM que afectan al sistema nervioso central, donde se describieron las características clínicas y patológicas y los resultados. Concluyeron que, aunque el pronóstico generalmente es pobre, la supervivencia de pacientes no tratados previamente y pacientes con perfil citogenético favorable podría prolongarse debido a tratamiento sistémico y / o radioterapia.¹

Un grupo italiano realizó una recolección retrospectiva de datos clínicos y biológicos de 32 pacientes con MM del sistema nervioso central, donde concluyeron que las terapias de dosis altas seguidas de trasplante autólogo de médula ósea parecen ser la terapia preferible. En la actualidad el bortezomib, la talidomida y la lenalidomida parecen aumentar la calidad de las respuestas y prolongar la supervivencia.⁴

Según un estudio realizado en Canadá se demostró que en la afectación del sistema nervioso central la supervivencia a largo plazo se puede lograr con la terapia combinada.⁷

Conclusiones

El mieloma múltiple con presentación en el sistema nervioso central es muy poco frecuente correspondiendo al 1%. Debido a la poca incidencia es importante su diagnóstico mediante el estudio de citometría de flujo de líquido cefalorraquídeo. El tratamiento oportuno con terapia combinada, según los estudios internacionales, parece mejorar la supervivencia a largo plazo.

Referencias

1. Jurczyns A, Grzasko N, Gozzetti A, Czepiel Jea. Central Nervous System Involvement by Multiple Myeloma: a Multi-Institutional Retrospective Study of 172 Patients in daily clinical practice. *Am J Hematol.* 2016 June; 91(6).
2. Wirk B, Wingard J, Moreb J. Extramedullary disease in plasma cell myeloma: the iceberg phenomenon. *Bone Marrow Transplant.* 2013 January; 48(1).
3. Miranda A, Higashi Fea. Multiple myeloma and central nervous system involvement: experience of a Brazilian center. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* 2018 January-March; 40(1).
4. Gozzetti A, Oliva S, Gentilini F, Marchini E. Central Nervous System and Intracranial Myeloma: a Retrospective Italian Multicenter Study. *Blood.* 2015 October; 114(22).
5. Cantero Y. Central nervous system involvement in multiple myeloma. *Rev Hematol Mex.* 2016 January; 17(1).
6. Corzo A, Duarte P, Kusminsky G. Gammopatías monoclonales. 2017. Sociedad Argentina de Hematología.
7. Chen C, Masih-Khan Eea. Central nervous system involvement with multiple myeloma: long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents. *Br J Haematol.* 2013 Junio; 162(4).

Dolor en Síndrome de Guillain Barré: Una Manifestación Subestimada.

Pain In Guillain Barré Syndrome: An Underestimated Manifestation.

Juan Salazar, MD^{1,2} Roberto Añez, MD² Cristóbal Espinoza, MD³ Alicia Morocho, MD³

Resumen

El Síndrome de Guillain-Barré es una polineuropatía desmielinizante aguda que se presenta clínicamente con debilidad muscular y trastornos autonómicos de forma típica, mientras que los síntomas sensitivos suelen pasar desapercibidos. Se describe la historia clínica de un paciente masculino con cuadriparesia flácida aguda y trastornos sensitivos tipo parestesias y alodinia que dificultaron el diagnóstico durante su abordaje inicial. Luego del abordaje diagnóstico completo se confirmó la presencia del Síndrome de Guillain-Barré. Pese a que los síntomas sensitivos dificultaron el diagnóstico durante el ingreso, es importante destacar que el dolor es una manifestación frecuente de este trastorno, siendo subestimado en numerosos pacientes.

Palabras clave: Síndrome de Guillain-Barré, dolor, alodinia, atípico.

Abstract

Guillain-Barré syndrome is an acute demyelinating polyneuropathy that presents clinically with muscular weakness and autonomic disorders in its typical form, while the sensory symptoms usually go unnoticed. We describe the clinical history of a male patient with acute flaccid quadriplegia and sensory disorders such as paresthesia and allodynia that hinder diagnosis within the initial approach. Complete diagnostic work up confirmed the presence of Guillain-Barré syndrome. Although the sensory symptoms confused the diagnosis during admission, it is important to highlight that pain is a frequent manifestation of this disorder, being underestimated in many patients.

Keywords: Guillain-Barré syndrome, pain, allodynia, atypical

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

Introducción

El Síndrome de Guillain Barré (SGB) es un trastorno neurológico enmarcado en el grupo de las neuropatías agudas que se suele presentar como una polineuropatía desmielinizante de origen autoinmune, en respuesta a un proceso infeccioso, que compromete extensamente al sistema nervioso periférico; su incidencia según diversos estudios es baja (aproximadamente 0,75-2 casos anuales por 100.000 habitantes), sin embargo su comportamiento epidemiológico es muy variable debido a que suele cursar en brotes asociados a epidemias infecciosas, lo cual dificulta su evaluación epidemiológica.^{1,2}

El SGB se manifiesta típicamente desde el punto de vista clínico con trastornos somáticos motores, que varían desde la debilidad leve en miembros inferiores hasta la cuadriplejía flácida con parálisis respiratoria; estas mani-

festaciones suelen cursar de forma aguda con un nadir en 2-3 semanas.³ Adicional a esta sintomatología pueden ocurrir trastornos disautonómicos, responsables de una alta mortalidad temprana, y trastornos sensitivos frecuentemente infravalorados.⁴

A continuación se describe el caso clínico de un paciente con cuadriparesia flácida aguda, ingresado en el servicio de Medicina Interna del Hospital General del Sur "Dr. Pedro Iturbe," quien además presentó trastornos sensitivos que dificultaron el diagnóstico inicialmente, pero durante su evolución intrahospitalaria se confirmó la presencia de un SGB.

Caso Clínico

Paciente masculino de 52 años, natural y procedente de la ciudad de Maracaibo, sin antecedentes patológicos,

¹Programa de Posgrado de Medicina Interna Hospital General del Sur "Dr. Pedro Iturbe". Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

²Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

³Hospital General Provincial Latacunga, Ministerio de Salud Pública. Cotopaxi, Ecuador.

Correspondencia:

Juan Salazar, MD

Programa de Posgrado de Medicina Interna Hospital General del Sur Dr. Pedro Iturbe.

Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

E-mail: Juanjsv18@hotmail.com

quien consulta por presentar cuadro clínico de 7 días de evolución caracterizado por disminución de la fuerza muscular en las 4 extremidades, de forma progresiva y de predominio en miembros superiores acompañado de parestias y dolor de moderada intensidad, tipo lancinante, de predominio en hombros y muslos que cedía parcialmente con analgésicos tipo AINES, motivos por los cuales es ingresado en nuestra institución.

Al interrogatorio no refería ningún antecedente de importancia, ni cuadros clínicos gripales o enterales recientes, ni pródromos, ni traumatismos. Su ocupación era conductor de vehículos pesados y en su examen funcional solo reportaba pérdida de peso de aproximadamente 3 kg en 1 mes, no asociado a régimen dietético.

Al examen clínico, la presión arterial fue 130/80 mmHg, frecuencia cardíaca: 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 18 respiraciones por minuto, saturación O₂: 97%, temperatura: 37°C; sus condiciones clínicas eran regulares, cardiopulmonar sin hallazgos relevantes, en abdomen se encontraba plano, RHA (+), blando, deprimible, levemente doloroso a la palpación de hipogastrio, sin signos de irritación, sin visceromegalias. Neurológicamente: Consciente, orientado en tiempo, espacio persona, lenguaje coherente, juicio y pensamiento preservado, no afasia, no apraxia, no agnosia, PC: Indemnes, FM: Braquial III/V – Crural: III/V (de predominio en musculatura proximal), Reflejos osteotendinosos: hiporreflexia en 4 miembros, sensibilidad: alodinia en 4 miembros, dismetría, diadococinecia, taxia no valorable, sin signos meníngeos, ni reflejos patológicos, Glasgow 15/15.

En los exámenes paraclínicos realizados durante su ingreso se reportan, cuenta blanca: 8400 células/mm³ (neutrófilos: 74,6%, linfocitos: 19,6%), hemoglobina: 12,1 gr/dl, hematocrito: 40,3%, plaquetas: 324000 células/mm³, glicemia: 115 mg/dl, urea: 28 mg/dl, creatinina: 0,8 mg/dl, sodio: 136 mg/dl, potasio: 4,2 mg/dl, cloro: 99,3 mg/dl, calcio total: 8,9 mg/dl, magnesio: 2,2 mg/dl. En el estudio electrocardiográfico y tomografía cerebral no presentaba hallazgos patológicos. En vista de los hallazgos clínicos se decide ingresar con los diagnósticos sindrómicos: Síndrome de compresión radicular extramedular vs. Miopatía Inflamatoria; con plan de realización de nuevos estudios paraclínicos para precisar el origen de los síntomas y se indican analgésicos tipo AINES más neuromoduladores tipo pregabalina 75 mg OD.

Durante su estancia intrahospitalaria, se realiza resonancia magnética de columna lumbo-sacra que reporta: cuerpos vertebrales con preservación de altura e intensidad de señal, observándose cambios Modic tipo II en platillo inferior de L3, superior de L4, inferior de L5, y superior de S1. Asimismo impresiona hemangioma cuerpo vertebral T12. Disminución en la intensidad de señal de los discos intervertebrales lumbares L3-L4, L4-L5 y L5-S1 en relación a cambios de discopatía degenerativa con prominencia

posterior de los anillos fibrosos en los 2 primeros y protrusión posterocentral a nivel L5-S1, con diámetros del canal espinal de amplitud preservada al igual que los forámenes de emergencia de raíz nerviosa y cono medular normal.

Pese a los hallazgos imagenológicos se realiza electromiografía de los miembros que reporta: prolongadas latencias terminales motoras, velocidades tronculares motoras marcadamente lentas y velocidades sensitivas lentas. La baja amplitud de respuestas evocadas indicaba: Neuropatía periférica mixta con predominio desmielinizante. En vista de los hallazgos neurofisiológicos y el curso intrahospitalario de 15 días de evolución, se prepara para la realización de punción lumbar y plasmaféresis.

Los resultados de citoquímica de líquido cefalorraquídeo mostraron desde el punto de vista macroscópico: Aspecto: Claro - Color: Incoloro - Coágulo: No presente - pH: 7,5 - Densidad: 1015 y microscópico: Hematíes: No se observaron - Leucocitos: No se observaron - Glucosa: 67 - LDH: 13 - Proteínas: 93; compatibles con disociación albúmino-citológica. Tras estos hallazgos se modifican los diagnósticos a polirradiculopatía desmielinizante aguda: síndrome de Guillain-Barré y discopatía degenerativa de L3 a S1.

El paciente fue sometido a 4 sesiones de plasmaféresis interdiarias, de acuerdo a disponibilidad institucional, sin complicaciones durante las mismas. Tras 21 días de evolución intrahospitalaria, la fuerza muscular fue mejorando progresivamente, en miembros superiores y luego miembros inferiores, hasta iniciar deambulación no asistida, mientras que la alodinia mejoró parcialmente y se manejó con pregabalina 300 mg OD.

Discusión

El SGB se manifiesta típicamente como una polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda con afectación predominantemente motora; sin embargo, la expresión clínica de este síndrome tiene un amplio espectro de manifestaciones que ha permitido incluso identificar variantes clínicas específicas como la axonal motora aguda, axonal sensitivo-motora aguda, síndrome de Miller Fisher y cuadros delimitados a los nervios craneales como la diplejía facial, todo asociado posiblemente al tipo de nervio afectado y a la extensión de este compromiso en el sistema nervioso periférico.^{3,5}

En este sentido, los síntomas sensitivos durante el curso clínico de este síndrome suelen ser subestimados, y normalmente el clínico enfoca su apreciación diagnóstica y preocupación pronóstica en base a las manifestaciones motoras que pueden comprometer la vida del paciente. No obstante, las primeras descripciones por Guillain mencionaban la presencia de dolor,⁶ posteriormente en la década de los 80 Ropper y Shahani demuestran en una serie de casos la importancia del dolor y su patrón de aparición en este grupo de pacientes.⁷ Desde entonces numerosas inves-

Tabla 1. Ensayos clínicos relacionados a dolor en síndrome de Guillain-Barre desde el punto de vista fisiopatológico, clínico y terapéutico.

	Autor (ref)	Metodología	Resultados/Conclusión
Fisiopatología	Martinez et al (13)	Estudio prospectivo en 30 pacientes con SGB admitidos a una Unidad de Cuidados Intensivos comparados con 15 sujetos control. Seguimiento hasta 18 meses. Evaluación sensorial cuantitativa	Existe una alteración en las fibras nociceptivas de dolor neuropático en estadios tanto agudos como crónicos del SGB.
	Ruts et al (15)	Estudio prospectivo en 32 pacientes con SGB o sus variantes del estudio GRAPH Seguimiento hasta 6 meses. Densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas	Existe afectación de nervios dérmicos mielinizados y no mielinizados con degeneración axonal e infiltrado mononuclear. Además de una disminución temprana de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas que se mantiene en el tiempo, que se relaciona con la intensidad del dolor en la fase aguda y podría predecir discapacidad de largo plazo.
Características clínicas	Ruts et al (11)	Estudio prospectivo en 156 pacientes con SGB o sus variantes del estudio GRAPH Seguimiento hasta 12 meses. Se evaluó localización, tipo e intensidad del dolor utilizando diferentes cuestionarios	El dolor se reportó 2 semanas antes de la debilidad muscular en 36% de pacientes, en 66% durante la fase aguda y 38% tras un año del cuadro clínico. La intensidad fue de moderada a severa y apareció en todo el espectro clínico del SGB.
	Kinposhi et al (19)	Estudio retrospectivo en 34 pacientes con SGB admitidos en el hospital general Jinkai Takeda (Kyoto, Japón) durante 12 años. Se evaluó las características del dolor durante la fase aguda.	El dolor se reportó 29% de los sujetos durante la fase aguda, siendo el dolor lumbar la presentación más frecuente, así como la aparición en pacientes jóvenes. Su presencia retrasa el tiempo para llegar al diagnóstico correcto y prolonga la estancia y recuperación intrahospitalaria. Sin embargo, no influye en el pronóstico funcional.
Manejo Terapéutico	Pandey et al (18)	Estudio aleatorizado doble ciego, controlado frente a placebo en 36 pacientes en una UCI de India; divididos aleatoriamente en 3 subgrupos: gabapentina 300 mg, carbamazepina 100 mg o placebo, administrados 3 veces al día durante 7 días. La intensidad del dolor fue medida con la escala análoga visual.	Existe una mayor disminución en la escala de dolor en el subgrupo que recibió gabapentina (3,5-2,5-2,0-2,0-2,0-2,0) comparado con el que recibió carbamazepina (6,0-6,0-5,0-4,0-4,0-3,5-3,0) y placebo (6,0-6,0-6,0-6,0-6,0-6,0) (p<0,05). Así como un menor uso de fentanilo como analgésico suplementario.
	Ruts et al (10)	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado, comparado con placebo en 223 pacientes holandeses (55% de los cuales refería dolor). Se comparó el uso de Inmunoglobulina + Metilprednisolona (500mg por 5 días) vs Inmunoglobulina + Placebo. La eficacia del medicamento fue evaluada por el porcentaje de pacientes que presentaron dolor a lo largo del estudio. Sin utilizar escala para su medición.	Cuando se inició la aleatorización se reportaron los siguientes tipos de dolor: dolor de espalda (33%), dolor interescapular (28%), muscular/calambres (24%), parestesias/disestesias (18%), dolor radicular (18%), otros (15%), dolor en las articulaciones (5%) y dolor visceral (5%). El estudio no mostró un efecto significativo en la reducción del porcentaje de pacientes con dolor en el grupo que recibió metilprednisolona, ni en la presencia ni en la intensidad.

tigaciones han caracterizado el comportamiento del dolor o déficit sensorial en el paciente con SGB; observándose en distintos grupos etarios, formas de presentación clínica, implicaciones en la calidad de vida y manejo terapéutico.⁸⁻¹⁰

En un análisis previo del Dutch GBS Study Group se evaluaron prospectivamente 156 pacientes con SGB, incluyendo sujetos con variantes clínicas, a quienes se les determinó la localización, intensidad y tipo de dolor durante un seguimiento de 1 año. Evidenciándose que este es un síntoma común en las diversas formas clínicas y que además de su alta frecuencia, puede aparecer como manifestación inicial (incluso antes de la debilidad muscular) y su duración puede ser de al menos 1 año requiriendo especial atención.¹¹

El caso clínico descrito demuestra la interpretación errónea inicial que puede realizarse de la presencia de dolor en un paciente que cursa con parálisis flácida aguda, dados los numerosos diagnósticos diferenciales que pueden plantearse, en este caso patología exclusiva del músculo esquelético o de la médula espinal.¹² Consideraciones que debe tomar en cuenta el médico de atención primaria o el especialista que aborde al sujeto afectado de manera temprana.

Fisiopatológicamente el proceso inflamatorio en el SGB afecta principalmente las fibras mielinizadas de los nervios motores y las eferencias autonómicas, sin embargo; reportes previos han demostrado un compromiso de las fibras pequeñas aferentes y una densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas reducida,¹³ responsables no solo de la intensidad de los síntomas sensitivos durante la fase aguda sino también de la aparición y persistencia de un síndrome de dolor neuropático a largo plazo.¹⁴ Por su parte, Ruts et al.¹⁵ han demostrado en un estudio prospectivo en 32 pacientes con SGB, que tanto los nervios cutáneos mielinizados como no mielinizados se encontraban difusamente afectados en pacientes con SGB clásico y sus variantes, además la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas presentaba una disminución progresiva correlacionándose de igual manera con la severidad del dolor agudo y la predicción de discapacidad a largo plazo.

No obstante, hasta ahora no se conocen los mecanismos moleculares subyacentes de la afectación de este grupo de fibras nerviosas nociceptivas y las teorías planteadas involucran la liberación de citocinas y biomarcadores de daño axonal.¹⁶ En cuanto al tratamiento farmacológico, son pocos los ensayos clínicos aleatorizados realizados para la evaluación del uso de analgésicos en el paciente con SGB que experimenta dolor, siendo un abordaje complejo dada la variabilidad de este síntoma y las características nociceptivas o neuropáticas con las cuales puede presentar.¹⁷

En este sentido, pese a ciertas consideraciones metodológicas los hallazgos más favorables en el manejo del

dolor se han obtenido con fármacos como gabapentina y carbamazepina especialmente con el primero, el cual ha demostrado una mayor efectividad en la disminución del dolor y del uso de otros fármacos adyuvantes como fentanilo.¹⁸ Por su parte, la utilización de metilprednisolona no ha mostrado efectos positivos en la reducción de dolor o síntomas sensitivos.¹⁰ De cualquier manera, la evidencia es poco consistente y se requieren nuevos estudios con mayor cantidad de pacientes, periodos de seguimiento más prolongados, y ensayo de grupos farmacológicos cabeza a cabeza que permitan identificar las opciones terapéuticas más adecuadas según las características del dolor exhibidas. La Tabla 1 resume los estudios clínicos con hallazgos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos relacionados al dolor en SGB.

En conclusión, la presencia de síntomas sensitivos específicamente dolor en los pacientes con SGB es frecuente, siendo subdiagnosticado o infravalorado debido a desconocimiento en sus características o cronología, a la imposibilidad para ser expresado en aquellos pacientes sometidos a ventilación mecánica o al diagnóstico erróneo de otras entidades clínicas dentro del amplio grupo de patologías diferenciales ante un cuadro clínico de debilidad muscular aguda en el adulto, tal como ocurrió en el caso clínico descrito y en reportes previos.¹⁹ Por ende, resulta necesario instruir al médico de atención primaria en la identificación temprana de esta sintomatología para brindar un adecuado manejo terapéutico.

Referencias

1. Pérez JC. Síndrome de Guillain Barré (SGB) Actualización. *Acta Neurol Colomb* 2006;22:201-208.
2. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*. 2016;387(10027):1531-1539.
3. Lestayo-O'Farrill Z, Hernandez-Cáceres JL. Análisis del comportamiento del síndrome de Guillain-Barré. *Consensos y discrepancias. REV NEUROL* 2008; 46: 230-7.
4. Semproni M, Gibson G, Kuyper L, Tam P. Unusual sensory variant of Guillain-Barré syndrome. *BMJ Case Reports* 2017; pii: bcr-2016-218935.
5. Dididze MN. Clinical variants of Guillain-Barre syndrome: some aspects of differential diagnosis. *Georgian Med News*. 2009;(166):48-51.
6. Guillain G, Barré JA, Strohl A. [Radiculoneuritis syndrome with hyperalbuminosis of cerebrospinal fluid without cellular reaction. Notes on clinical features and graphs of tendon reflexes. 1916]. *Ann. Med. Interne (Paris)* 1999;150:24-32.
7. Ropper AH, Shahani BT. Pain in Guillain-Barré syndrome. *Arch. Neurol*. 1984;41: 511-514.

8. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J. Clinical presentation and course of childhood Guillain-Barré syndrome: a prospective multicentre study. *Neuropediatrics* 2007; 38: 10-17.
9. Ruts L, Rico R, van Koningsveld R et al. Pain accompanies pure motor Guillain-Barré syndrome. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2008; 13: 305-306.
10. Ruts L, van Koningsveld R, Jacobs BC, van Doorn PA. Determination of pain and response to methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *J. Neurol.* 2007; 254: 1318-1322.
11. Ruts L, Drenthen J, Jongen JL, et al. Pain in Guillain-Barre syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology.* 2010;75(16):1439-47.
12. Yadav AK, Bhattarai P, Aryal B, et al. Acute flaccid paralysis: An approach to diagnosis. *Health Renaissance* 2015;13(2): 164-169.
13. Martinez V, Fletcher D, Martin F, Orlikowski D, Sharshar T, Chauvin M, Bouhassira D, Attal N. Small fibre impairment predicts neuropathic pain in Guillain-Barré syndrome. *Pain* 2010;151:53-60.
14. Pan CL, Tseng TJ, Lin YH, Chiang MC, Lin WM, Hsieh ST. Cutaneous innervation in Guillain-Barré syndrome: pathology and clinical correlations. *Brain* 2003;126:386-97.
15. Ruts L, van Doorn PA, Lombardi R, et al. Unmyelinated and myelinated skin nerve damage in Guillain-Barré syndrome: Correlation with pain and recovery. *Pain* 2012;153:399-409.
16. Binder A, Baron R. Size matters - small fiber neuropathy in the Guillain-Barré syndrome. *Pain.* 2010;151(1):9-10.
17. Peña L, Moreno CB, Gutiérrez-Álvarez AM. Manejo del dolor en el síndrome de Guillain-Barré. *Revisión sistemática. Neurología.* 2015;30(7):433-438.
18. Pandey CK, Raza M, Tripathi M, Navkar DV, Kumar A, Singh UK, et al. The comparative evaluation of gabapentin and carbamazepine for pain management in Guillain-Barre syndrome patients in the intensive care unit. *Anesth Analg.* 2005;101:220-5.
19. Kinboshi M, Inoue M, Kojima Y, et al. Pain in the acute phase of Guillain-Barré syndrome. *Neurology and Clinical Neuroscience;* 2014;2(2): 50-53.

Fibrodisplasia Osificante Progresiva: Reporte De Casos.

Progressive Ossifying Fibrodysplasia: Case Reports.

Robert Salinas Suikouski¹, Jack Saltos Arauz², Melissa Espinosa Flores³, Lenin Solano Patiño³, Nuria Olazaval Miranda³

Resumen

Presentamos 2 casos con diagnóstico de fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) en el Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo.” La FOP es una enfermedad rara de transmisión autosómica dominante. En la mayoría de pacientes se debe a una mutación nueva en familias no afectadas previamente. Se caracteriza por osificación heterotópica progresiva del tejido conectivo, aponeurosis, fascia, ligamentos, tendones y músculo esquelético. El diagnóstico precoz mejora el pronóstico y la calidad de vida.

Palabras clave: Fibrodisplasia Osificante progresiva, Osificación heterotópica endocondral, Autosómica dominante.

Abstract

We report two cases with diagnosis of progressive ossifying fibrodysplasia (FOP) at the “Eugenio Espejo” Specialty Hospital. The FOP is a rare autosomal dominant disease. In most of the patients is due to a mutation in families not affected previously. It's characterized by progressive ossification of connective tissue, aponeurosis, fascia, ligaments, tendons and skeletal muscle. The early diagnosis improves the prognosis and the quality of life.

Keywords: Progressive ossifying fibrodysplasia, Endochondral heterotopic ossification, Autosomal dominant.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

Introducción

La fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) es una enfermedad rara, hereditaria, autosómica dominante se presenta en 1 de cada 2'000.000 de nacimientos. La reacción inflamatoria muscular producida por traumatismos como el uso de agujas hipodérmicas en tratamientos odontológicos, inyecciones intramusculares, vacunas, fracturas, contusiones, etc., lleva a un proceso de osificación del tejido conectivo y muscular que en casos graves produce insuficiencia respiratoria restrictiva. El diagnóstico tardío de esta enfermedad debido a su baja incidencia y la falta de conocimiento del personal de salud, empeora el pronóstico.

Caso Clínico 1

Paciente masculino de 13 años de edad, acude por trastorno progresivo para la marcha y dolor muscular. A los 6 años presentó dolor e inflamación de miembro superior izquierdo posterior a caída. El dolor y la inflamación se presentaban en regiones que sufrían traumatismos, especialmente miembros superiores e inferiores. El dolor

en ocasiones era muy intenso, lo que le obligaba a permanecer en cama por varios días. El paciente limitó cada vez más su actividad física. Alrededor de los 10 años de edad tenía mucha dificultad para mover los 4 miembros y rigidez axial. La enfermedad ha tenido un curso lentamente progresivo. Al momento del ingreso el paciente estaba ambulatorio y caminaba con dificultad. No había sido diagnosticado de su enfermedad, no presentaba déficit cognitivo, ni tenía antecedentes familiares de FOP.

El examen neurológico mostró un paciente despierto, consciente, orientado, con respuestas adecuadas al interrogatorio. Hipoacusia derecha. Balance motor, sensibilidad y reflejos osteotendinosos normales. Respuesta plantar flexora bilateral. Deformidad por posición en flexión de los 4 miembros, especialmente codo izquierdo y rodilla derecha, además de flexión plantar de pie derecho.

En las placas de Rx se observó acortamiento de la segunda falange de dedo gordo del pie y extensas bandas de tejido óseo en muslos. (Figura 1).

¹Servicio de Neurología, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador

²Servicio de Imagenología, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.

³Posgrado Medicina Interna, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador

Correspondencia:

Dr. Robert Salinas Suikouski

Teléfono: 0992412555

E-mail: ebellius_suikouski@yahoo.es



Figura 1. a) Fotografía de los pies, b, c y d) Radiología convencional y digital de los pies, se observa acortamiento de las falanges distal y proximal del primer dedo de ambos pies con fusión de las mismas, signos de subluxación metatarso-falángica del primer dedo (hallux valgus). e) Rx AP pelvis, imagen radiopaca de densidad ósea correspondiente a banda ósea proyectado a nivel de iliaco y fémur derecho.

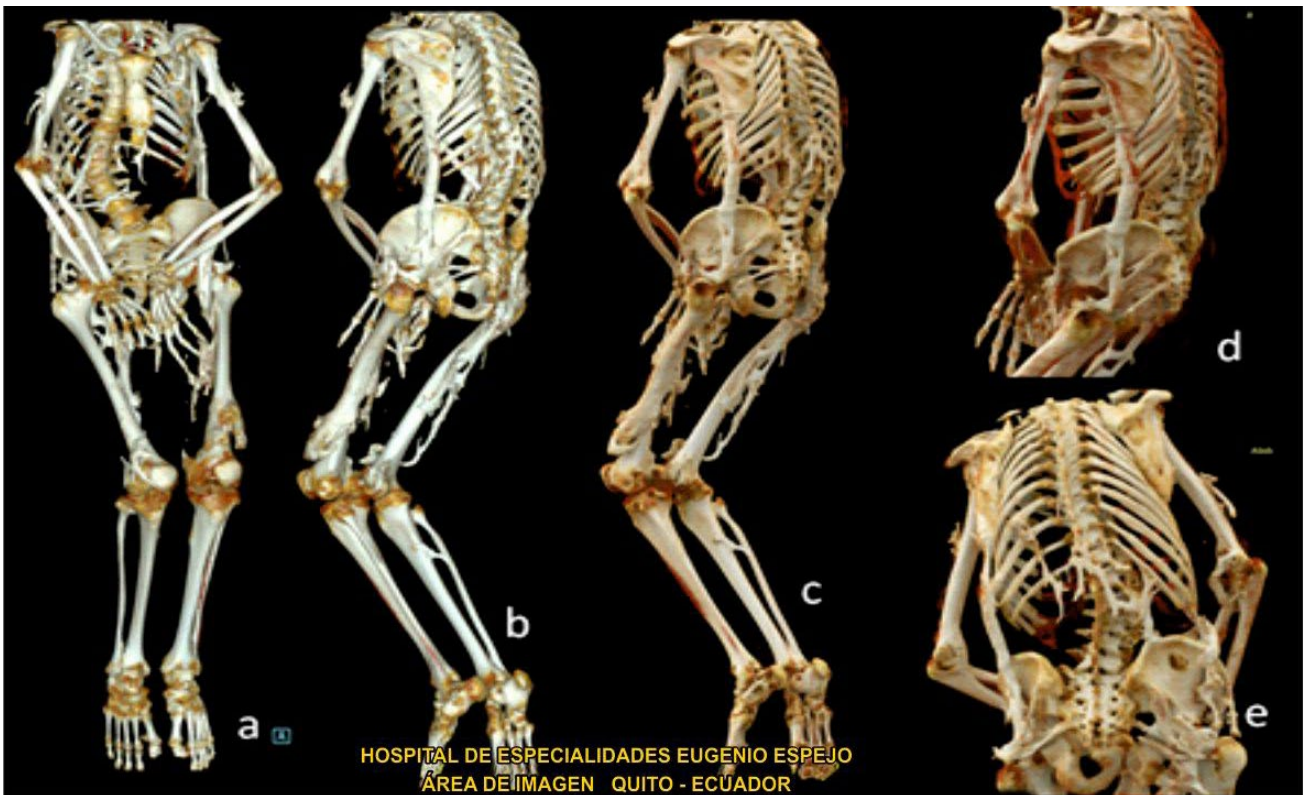


Figura 2. Reconstrucciones volumétricas; a, b y c) Bandas óseas a nivel tórax, iliacos, fémures, húmero, tibia y peroné izquierdo, rotoescoliosis dorso-lumbar. d y e) Bandas óseas dorsales borde inferior de la escápula hacia el iliaco izquierdo, arcos costales dorsales izquierdos de T9 a T12, apófisis espinosas T11-T12 hacia las apófisis transversas derechas de L1- L2. Y a nivel de los glúteos.

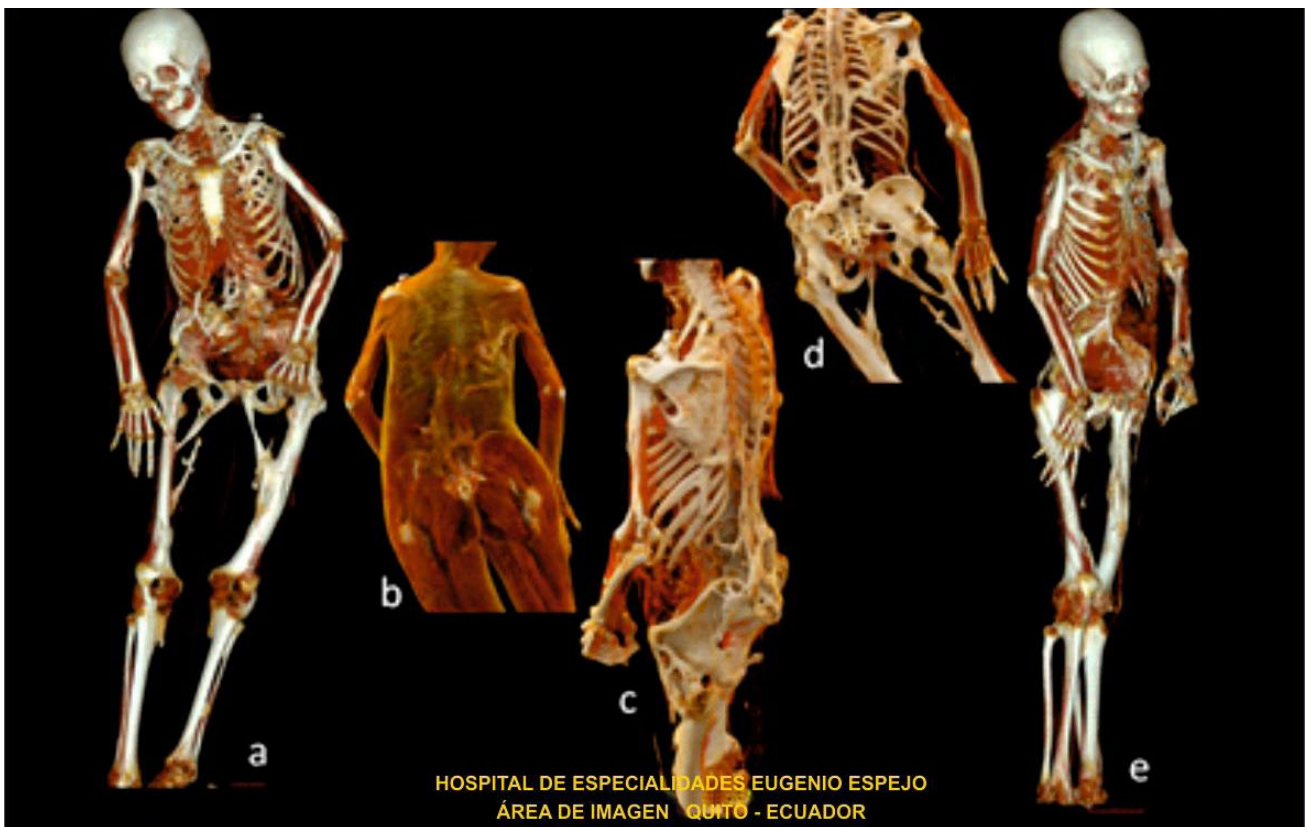


Figura 3. Reconstrucciones volumétricas; a y e) Bandas óseas a nivel tórax, iliacos, fémures, húmero derecho, b) Bandas óseas proyectadas a nivel de los glúteos, c y d) Bandas óseas dorsales borde inferior de la escápula con los arcos costales dorsales de la 7ma a la 11va izquierda, otras a nivel paraespinal bilateral desde el nivel T4 hasta los sacros y prolongaciones hacia los ilíacos.

En la imagen por tomografía axial computarizada con reconstrucción 3D se observó cifoescoliosis severa y tejido óseo en amplias zonas musculares de tórax, abdomen y extremidades (Figura 2).

Caso Clínico 2

Paciente femenina, 41 años de edad fue evaluada por rigidez generalizada. A los 5 años, posterior a vacunación en hombro izquierdo presentó dolor e inflamación. En las semanas siguientes perdió en forma progresiva la movilidad del hombro. La paciente ingreso a varios centros hospitalarios, le realizaron biopsia muscular y otros procedimientos sin determinar el diagnóstico. Durante su desarrollo presentó caídas, intervenciones médicas y odontológicas invasivas. Un trauma en la mandíbula a los 20 años provocó osificación de la articulación temporo-mandibular. Desde entonces la paciente no pudo abrir la boca, por lo que se alimenta con dieta licuada. A los 21 años caminaba apoyada en un bastón y desde los 30 años permanece en cama con incapacidad para moverse.

Al examen neurológico estaba despierta, consciente, orientada, con dificultad para hablar por imposibilidad para abrir la boca. Hipoacusia derecha, incapacidad para moverse por rigidez de articulaciones de los 4 miem-

bros y de la columna vertebral. Escoliosis severa, acortamiento de segunda falange de dedo gordo del pie bilateralmente. (Figura 3)

Discusión

La fibrodiplosia osificante progresiva (FOP) es una enfermedad genética, rara, caracterizada por osificación heterotópica endocondral. No hay preferencia por ninguna raza y afecta por igual a hombres y mujeres.^{1,2} La enfermedad generalmente inicia en la primera década de vida con episodios acumulativos de dolor, edema e inflamación de músculos, aponeurosis, fascia, ligamentos y tendones, desencadenados por traumas como inyecciones intramusculares, caídas, biopsias y procedimientos odontológicos entre otros.¹

EL acortamiento del dedo gordo del pie en forma bilateral por hipoplasia de la segunda falange es característico y puede ser observado desde el nacimiento. Este fenotipo podría permitir un diagnóstico temprano, aun antes de la aparición de focos de inflamación, dolor muscular y osificación endocondral heterópica.² El 90% de pacientes con FOP no han sido diagnosticados adecuadamente sino hasta un período avanzado de la enfermedad.³ Esto lleva a realización de exámenes invasivos, aplicación de inyecciones

intramusculares, toma de muestras de laboratorio, procedimientos odontológicos, biopsias y otros procedimientos que causan lesión tisular y el empeoramiento del cuadro.^{3,4} En nuestros pacientes el diagnóstico tuvo un retraso de 13 y 41 años. El conocimiento adecuado de esta enfermedad pudo haber permitido un diagnóstico temprano y así evitado algunos procedimientos invasivos y caídas que les provocaron episodios de inflamación aguda y osificación progresiva con la consecuente discapacidad acumulada.

La osificación heterotópica con frecuencia inicia a nivel dorsal, craneal, axial y regiones proximales. Posteriormente la enfermedad compromete regiones ventrales, apendiculares y distales. No hay compromiso de diafragma, lengua y músculos extra oculares.¹ Los episodios, que son acumulativos, le llevan al paciente a silla de ruedas alrededor de la tercera década. El promedio de vida es alrededor de 40 años.^{1,5} Uno de nuestros pacientes mostró dificultad para la marcha sobre todo por deformidad apendicular por cifoescoliosis severa, posición en flexión de codo izquierdo y rodilla derecha. La otra paciente dejó de caminar a los 30 años con incapacidad para realizar movimientos de flexión y extensión de múltiples articulaciones por lo que ha permanecido en cama desde hace 10 años.

El tratamiento es preventivo. Se debe evitar caídas, biopsias e inyecciones intramusculares. Es recomendable realizar profilaxis de caries para evitar tratamientos odontológicos agresivos.⁶

La FOP se caracteriza por varias etapas hasta la neoformación de hueso. La primera etapa, de inflamación destructiva con infiltración de células mastoideas, linfocitos y macrófagos. Una segunda etapa fibroproliferativa, muy parecida a la fibromatosis juvenil agresiva, se caracteriza por una angiogénesis y neovascularización. Los tejidos linfoproliferativos evolucionan a una condensación avascular de cartílago y finalmente un estado de revascularización con osteogénesis. El hueso heterotópico aparece histológicamente normal y a menudo contiene elementos medulares.⁷

La complicación más importante es el síndrome de insuficiencia respiratoria restrictiva por rigidez del tórax que puede complicarse con neumonía y falla cardíaca derecha. Otras complicaciones son la anquilosis de la articulación temporo - mandibular desencadenado por manipulación odontológica y sordera por osificación del oído medio como ocurrió en nuestros pacientes.^{8,9}

La mayoría de pacientes con FOP resultan de una mutación espontánea. Cuando se observa transmisión genética es autosómica dominante. La patología molecular primaria compromete la proteína morfogénica del hueso.^{10,11}

Las complicaciones pueden ser prevenidas, por lo que es importante la educación médica para el diagnóstico temprano de esta enfermedad.

Referencias

1. Pignolo, R. J., Shore, E. M. & Kaplan, F.S. Rev (2013). Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. *Pediatr Endocrinol* . 10 Suppl 2:437-48. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23858627>
2. Morales-Piga, A., Kaplan, F.S. *Adv Exp Med Biol* (2010). Osteochondral diseases and fibrodysplasia ossificans progressiva. 686:335-48. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824454>
3. Kitterman, J. A., Kantanie, S., Rocke, D. M. & Kaplan, F. S. (2005). Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics*. 116:e654-61. Obtenido de <http://pediatrics.aappublications.org/content/116/5/e654>
4. Kaplan, F. S., Le Merrer, M. & Glaser, D. L., et al. (2008). Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 22:191-205.
5. Rocke, D. M., Zasloff, M., Peeper, J., Cohen, R.B. & Kaplan, F. S. (1994). Age- and joint-specific risk of initial heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Relat Res*. 243-8. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8156682>
6. Nussbaum, B. L., O'Hara, I. & Kaplan, F. S. (1996). Fibrodysplasia ossificans progressiva: report of a case with guidelines for pediatric dental and anesthetic management. *ASDC J Dent Child*. 63:448-50. Obtenido de <http://europepmc.org/abstract/med/9017181>
7. Hegyi L, Gannon FH, Glaser DL, Shore EM, Kaplan FS, Shanahan CM. Stromal cells of fibrodysplasia ossificans progressiva lesions express smooth muscle lineage markers and the osteogenic transcription factor Runx2/Cbfa-1: clues to a vascular origin of heterotopic ossification? *J Pathol* 2003;201:141-8.
8. Kaplan FS, Zasloff MA, Kitterman JA, Shore EM, Hong CC, Rocke DM. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92:686-91.
9. Kussmaul WG, Esmail AN, Sagar Y, Ross J, Gregory S, Kaplan FS. Pulmonary and cardiac function in advanced fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Relat Res* 1998:104-9.
10. Rogers JG, Chase GA. Paternal age effect in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Med Genet* 1979;16:147-8.
11. Kaplan FS, Tabas JA, Zasloff MA. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a clue from the fly? *Calcif Tissue Int* 1990;47:117-25.



Revista
Ecuatoriana
de Neurología