

Revista Ecuatoriana de Neurología

FEDERACIÓN DE REVISTAS NEUROLÓGICAS EN ESPAÑOL

Editorial

7. Revistas Predatorias, Que Son y Como Evitarlas.
Predatory Journals: What They Are And How To Avoid Them.
Esteban Ortiz-Prado, Alex Lister

Artículos Originales

10. Factores Asociados a la Mortalidad de la Hemorragia Cerebral Intraparenquimatosa Espontánea en Pacientes Mayores de 50 Años de Edad que Acudieron al Hospital Teodoro Maldonado Carbo Durante el Año 2017.
Factors Associated With Mortality Of Spontaneous Intraparenchymal Cerebral Hemorrhage In Patients Over 50 Years Old Who Attended The Teodoro Maldonado Carbo Hospital During 2017.
Victoria Macías R., Ma. Belén Cordero P., Diego Vázquez C., Filadelfo Saltos M.
16. Ausencia de Asociación Entre la Posición de la Lengua Tipo IV de Friedman y Apnea Obstruktiva de Sueño en Adultos Mayores con Ancestro Amerindio.
Lack Of Association Between The Friedman's Tongue Position Type IV And Obstructive Sleep Apnea In Older Adults Of Amerindian Ancestry.
Oscar H. Del Brutto, Robertino M. Mera, Mauricio Zambrano, Pablo R. Castillo
21. Adherencia al Tratamiento Antiepileptico en Pacientes Pediátricos del Hospital Roberto Gilbert Elizalde en el Año 2014.
Adherence To Antiepileptic Treatment In Pediatric Patients At Hospital Roberto Gilbert Elizalde During 2014.
Joyce Meza V., Cristian Valverde R., Ma. del Rosario Vélez G., Sandra Jarrín S.
26. Frecuencia de Casos Juveniles con Enfermedad de Huntington en Población Mexicana.
Frequency Of Juvenile Huntington's Disease In A Mexican Population.
Victoria Perez-González, Eric de la Cruz-Estrada, Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodríguez-Violante
32. Fibrinólisis Farmacológica en el Ictus Isquémico Agudo. Experiencia en un Hospital Terciario del Ecuador.
Pharmacological Thrombolysis In Ischemic Stroke. Experience In A Tertiary Hospital From Ecuador.
Claudio Scherle M., Dannys Rivero R., Daniella Di Capua S., Elena de los Ángeles Mullo A., Ma. José Santacruz V., Verónica Nuñez C., Felipe Tohme S., Nelson Maldonado S.
39. Efectividad del Foto-Test Frente al MMSE, Para el Cribado del Deterioro Cognitivo en Población Peruana.
Effectiveness Of The Photo-Test Front Of The Mmse, For The Screening Of Cognitive Deterioration In Peruvian Population.
Jonathan Zegarra-Valdivia, Lucía Denegri S., Brenda Chino-Vilca

Artículo de Revisión

47. Las Curvas Para Medir Circunferencia Cefálica y las Potenciales Diferencias Antropométricas en Latinoamérica y el Mundo.
Cephalic Circumference Curves And Potential Anthropometric Differences In Latin America And The World.
Reyna M. Durón, Edwin F. Herrera-Paz, Ambar M. Salgado R., César E. Castro C., Dulce Fernández-Rodríguez, Juan S. Cabrera, Lenin Velásquez-Godoy, Oscar A. Murillo, Perla I. Vázquez H., Delmy A. Mejía-Mejía, Wendy M. Durón
56. La Actividad Embrionaria Espontánea de las Redes Neuronales y su Función en la Maduración Sináptica.
Embryonic Spontaneous Network Activity And Its Role On Synaptic Development.
Carlos González-Islas, Miguel Ángel García-Bereguain
63. Telesalud y Telemedicina para el Manejo de la Epilepsia.
Telehealth and Telemedicine for the Management of Epilepsy.
Paola Sánchez-Zapata, José Fernando Zapata
70. Pruebas Terapéuticas con Fines Diagnósticos en Trastornos del Movimiento.
Therapeutic Tests For The Diagnosis Of Movement Disorders.
Lorena Zuazua-Vidal, Cassandra Navarro-Roa, Ángel Balderas-Juárez, Ángel Alcocer-Salas, Victoria Pérez-González, Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodríguez-Violante

Reportes de Casos Clínicos

81. Estimulación Magnética Transcraneal "Theta-Burst Intermitente" en un Paciente con Trastorno del Espectro Autista: Reporte de un Caso.
Transcranial Magnetic Stimulation "Theta-Burst Intermittent" In A Patient With Autism Spectrum Disorder: Case Report.
Raúl Calderón-Sepúlveda, Mario Peral-Ríos, Héctor Martínez-Rodríguez, Alfonso Gil-Valadez, Jesús Santos-Guzmán
85. Agnesia de la Arteria Carótida Interna: Presentación de dos Casos y Revisión de la Literatura.
Agnesia Of The Internal Carotid Artery: Presentation Of Two Cases And Review Of The Literature.
Fernando Flores-Silva, Erwin Chiquete-Anaya, Carlos Cantú-Brito, Patricio Córdova-López.
89. Meningioma Intraventricular.
Intraventricular Meningioma.
José Miranda-Medina, Mateo Barba Cavigiolo, Alonso Soto, José Miranda-Mesías
93. Temblor Mentoniano: Reporte de un Caso Aislado
Chin Tremor: Report of an Isolated Case.
Judith A. Moreira-Silva, Beatriz A. Narvaez-Castillo, Ariel O. Gomez-García
95. Hiperlisinemia Como Hallazgo Sugestivo de Acidemia Propiónica. Reporte de Caso.
Hyperlisinemia As A Suggestive Finding Of Propionic Acidemia. Case Report.
Oscar Peñuela-Vásquez, Eugenia Espinosa-García, Olga Echeverri-Peña, Johanna Guevara-Morales

Imágenes en Neurología

101. Insuficiencia Hepática Crónica y Lesiones Palidales Bilaterales.
Chronic Liver Failure And Bilateral Pallidal Lesions.
Oscar H. Del Brutto, Aldo F. Costa



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. 28, Nº 1, 2019 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, MEd
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. **Revistas Predatorias, Que Son y Como Evitarlas.**
Esteban Ortiz-Prado, Alex Lister.

Artículos Originales

10. **Factores Asociados a la Mortalidad de la Hemorragia Cerebral Intraparenquimatosa Espontánea en Pacientes Mayores de 50 Años de Edad que Acudieron al Hospital Teodoro Maldonado Carbo Durante el Año 2017.**
Victoria Macías Ruíz, María Belén Cordero Pérez, Diego Vásquez Cedeño, Filadelfo Salto Mata.
16. **Ausencia de Asociación Entre la Posición de la Lengua Tipo IV de Friedman y Apnea Obstructiva de Sueño en Adultos Mayores con Ancestro Amerindio.**
Oscar H. Del Brutto, Robertino M. Mera, Mauricio Zambrano, Pablo R. Castillo.
21. **Adherencia al Tratamiento Antiepileptico en Pacientes Pediátricos del Hospital Roberto Gilbert Elizalde En El Año 2014.**
Joyce Meza Venegas, Cristian Valverde Regalado, María del Rosario Vélez Galárraga, Sandra Jarrín Sánchez.
26. **Frecuencia de Casos Juveniles Con Enfermedad de Huntington en Población Mexicana.**
Victoria Perez-González, Eric De la Cruz-Estrada, Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodriguez-Violante.
32. **Fibrinólisis Farmacológica en el Ictus Isquémico Agudo. Experiencia en un Hospital Terciario del Ecuador.**
Claudio Scherle Matamoros, Dannys Rivero Rodríguez, Daniella Di Capua Sacoto, Elena de los Ángeles Mullo Almache, María José Santacruz Villalba, Verónica Nuñez Cabezas, Felipe Tohme Sussmann, Nelson Maldonado Samaniego.
39. **Efectividad del Foto-Test Frente al MMSE, Para el Cribado del Deterioro Cognitivo en Población Peruana.**
Jonathan Zegarra-Valdivia, Lucía Denegri Solís, Brenda Chino-Vilca.

Artículos de Revisión

47. **Las Curvas Para Medir Circunferencia Cefálica y las Potenciales Diferencias Antropométricas en Latinoamérica y el Mundo.**
Reyna M. Durón, Edwin F. Herrera-Paz, Ámbar M. Salgado Rodríguez, César E. Castro Carías, Dulce Fernández-Rodríguez, Juan S. Cabrera, Lenin Velásquez-Godoy, Oscar A. Murillo, Perla I. Vásquez Hernández, Delmy A. Mejía-Mejía, Wendy M. Durón.

56. **La Actividad Embrionaria Espontánea de las Redes Neuronales y su Función en la Maduración Sináptica.**
Carlos González-Islas, Miguel Angel García-Bereguai.
63. **Telesalud y Telemedicina para el Manejo de la Epilepsia.**
Paola Sánchez-Zapata, José Fernando Zapata.
70. **Pruebas Terapéuticas con Fines Diagnósticos en Trastornos del Movimiento.**
Lorena Zuazua-Vidal, Cassandra Navarro-Roa, Ángel Balderas-Juárez, Ángel Alcocer-Salas, Victoria Pérez-González, Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodríguez-Violante.

Reportes de Casos Clínicos

81. **Estimulación Magnética Transcranial “Theta-Burst Intermitente” en un Paciente con Trastorno del Espectro Autista: Reporte de un Caso.**
Raúl Calderón-Sepúlveda, Mario Peral-Ríos, Héctor Martínez-Rodríguez, Alfonso Gil-Valadez, Jesús Santos-Guzmán.
85. **Agnesia de la Arteria Carótida Interna: Presentación de dos Casos y Revisión de la Literatura.**
Fernando Flores-Silva, Erwin Chiquete-Anaya, Carlos Cantú-Brito, Patricio Córdova-López.
89. **Meningioma Intraventricular.**
José Miranda-Medina, Mateo Barba Cavigiolo, Alonso Soto, José Miranda-Mesías.
93. **Temblor Mentoniano: Reporte de un Caso Aislado.**
Judith Abigail Moreira-Silva, Beatriz Augusta Narvaez-Castillo, Ariel Osmani Gomez-García.
95. **Hiperlisinemia Como Hallazgo Sugestivo de Acidemia Propiónica. Reporte de Caso.**
Oscar Peñuela-Vásquez, Eugenia Espinosa-García, Olga Echeverri-Peña, Johanna Guevara-Morales.

Imágenes en Neurología

101. **Insuficiencia Hepática Crónica y Lesiones Palidales Bilaterales.**
Oscar H. Del Brutto and Aldo F. Costa.

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. **Predatory Journals: What They Are And How To Avoid Them.**
Esteban Ortiz-Prado, Alex Lister.

Original Articles

10. **Factors Associated With Mortality Of Spontaneous Intraparenchymal Cerebral Hemorrhage In Patients Over 50 Years Old Who Attended The Teodoro Maldonado Carbo Hospital During 2017.**
Victoria Macías Ruíz, María Belén Cordero Pérez, Diego Vásquez Cedeño, Filadelfo Saltos Mata.
16. **Lack Of Association Between The Friedman's Tongue Position Type IV And Obstructive Sleep Apnea In Older Adults Of Amerindian Ancestry.**
Oscar H. Del Brutto, Robertino M. Mera, Mauricio Zambrano, Pablo R. Castillo.
21. **Adherence To Antiepileptic Treatment In Pediatric Patients At Hospital Roberto Gilbert Elizalde During 2014.**
Joyce Meza Venegas, Cristian Valverde Regalado, María del Rosario Vélez Galárraga, Sandra Jarrín Sánchez.
26. **Frequency Of Juvenile Huntington's Disease In A Mexican Population.**
Victoria Perez-González, Eric De la Cruz-Estrada, Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodríguez-Violante.
32. **Pharmacological Thrombolysis In Ischemic Stroke. Experience In A Tertiary Hospital From Ecuador.**
Claudio Scherle Matamoros, Dannys Rivero Rodríguez, Daniella Di Capua Sacoto, Elena de los Ángeles Mullo Almache, María José Santacruz Villalba, Verónica Nuñez Cabezas, Felipe Tohme Sussmann, Nelson Maldonado Samaniego.
39. **Effectiveness Of The Photo-Test Front Of The MMSE, For The Screening Of Cognitive Deterioration In Peruvian Population.**
Jonathan Zegarra-Valdivia, Lucía Denegri Solís, Brenda Chino-Vilca.

Review Articles

51. **Cephalic Circumference Curves And Potential Anthropometric Differences In Latin America And The World.**
Reyna M. Durón, Edwin F. Herrera-Paz, Ámbar M. Salgado Rodríguez, César E. Castro Carias, Dulce Fernández-Rodríguez, Juan S. Cabrera, Lenín Velásquez-Godoy, Oscar A. Murillo, Perla I. Vásquez Hernández, Delmy A. Mejía-Mejía, Wendy M. Durón.

56. **Embryonic Spontaneous Network Activity And Its Role On Synaptic Development.**

Carlos González-Islas, Miguel Angel García-Bereguain.

63. **Telehealth and Telemedicine for the Management of Epilepsy.**

Paola Sánchez-Zapata, José Fernando Zapata.

70. **Therapeutic Tests For The Diagnosis Of Movement Disorders.**

Lorena Zuazua-Vidal, Cassandra Navarro-Roa, Ángel Balderas-Juárez, Ángel Alcocer-Salas, Victoria Pérez-González, Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodríguez-Violante.

Case Reports

63. **Transcranial Magnetic Stimulation "Theta-Burst Intermittent" In A Patient With Autism Spectrum Disorder: Case Report.**

Raúl Calderón-Sepúlveda, Mario Peral-Ríos, Héctor Martínez-Rodríguez, Alfonso Gil-Valadez, Jesús Santos-Guzmán.

85. **Agenesis Of The Internal Carotid Artery: Presentation Of Two Cases And Review Of The Literature.**

Fernando Flores-Silva, Erwin Chiquete-Anaya, Carlos Cantú-Brito, Patricio Córdova-López.

89. **Intraventricular Meningioma.**

José Miranda-Medina, Mateo Barba Cavigiolo, Alonso Soto, José Miranda-Mesias.

93. **Chin Tremor: Report of an Isolated Case.**

Judith Abigail Moreira-Silva, Beatriz Augusta Narvaez-Castillo, Ariel Osmani Gomez-Garcia.

95. **Hyperlipisemia As A Suggestive Finding Of Propionic Acidemia. Case Report.**

Oscar Peñuela-Vásquez, Eugenia Espinosa-García, Olga Echeverri-Peña, Johanna Guevara-Morales.

Images in Neurology

101. **Chronic Liver Failure And Bilateral Pallidal Lesions.**

Oscar H. Del Brutto and Aldo F. Costa.

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: revecuatneurol@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: revecuatneurol@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*, 3rd 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.

Revistas Predatorias, Que Son y Como Evitarlas. *Predatory Journals: What They Are And How To Avoid Them.*

Esteban Ortiz-Prado¹ and Alex Lister²

Resumen

El progreso de la humanidad va de la mano de la producción de nuevo conocimiento. El realizar una investigación tiene como último propósito, llenar una brecha de información en el universo sinfín y dinámico del saber. Dentro del argot académico se dice que información no publicada es información no existente y esta última aseveración es la que provoca un frenesí dentro de los investigadores por buscar espacios para publicar sus resultados. Esta creciente demanda se vuelve una oportunidad para aquellos que buscan lucrar de la necesidad de profesores, investigadores, estudiantes y profesionales en general que tratan día a día publicar sus resultados. Es que actualmente se estima que existen mas de 10 000 revistas que buscan publicar tus resultados a cambio de dinero, con ninguna o una muy escueta revisión por pares académicos, revistas conocidas como predatorias las mismas que se multiplican exponencialmente y ponen en peligro la credibilidad de la ciencia a nivel mundial.

En este breve editorial buscamos explicar qué son, cómo identificarlas y cómo evitarlas dentro del contexto de la producción científica en el campo médico.

Las Revistas Predatorias

En el campo de la medicina, así como en otras áreas del conocimiento, publicar los resultados de una investigación son parte del proceso de validación de éstos. Someterlos a un escrutinio previo por parte de expertos en el tema, ponerlos a prueba, criticarlos, comentarlos, rechazarlos o finalmente aceptarlos son parte fundamental del día a día del investigador. Las revistas que realizan dicho trabajo son aquellas que han cumplido con una serie de

Summary

The progress of humanity goes hand in hand with the production of new scientific knowledge. To carry out an investigation has as its ultimate purpose to fill an information gap in the endless and dynamic universe of knowledge. It is said that unpublished information is non-existent information and this assertion is the one that provokes a frenzy within the researchers to look for opportunities to publish their results. This growing demand becomes an opportunity for those who seek to profit from the needs of teachers, researchers, students and professionals in general who try to publish their results every day.

It is currently estimated that there are more than 10,000 journals that seek to publish results in exchange for money, with a non-existent or a very brief peer review, known as predatory journals. They multiply exponentially and endanger the credibility of the science worldwide. In this brief editorial we seek to explain what predatory journals are, how to identify them and how to avoid them within the context of scientific production in the medical field.

Predatory Journals

In the field of medicine, as well as in other areas of science, the publication of results acts as a means of verification of the investigation. Subjecting the results to appraisal by experts on the subject; testing them, criticizing them, commenting on them, rejecting them or finally accepting them is a fundamental part of the investigator's day-to-day life.

The journals that carry out this work are those that have complied with a series of steps and procedures that

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

²Department of Public Health, University of Southampton, Southampton, England

Correspondencia:

Esteban Ortiz-Prado

OneHealth Research Group, Universidad de las Américas

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

E-mail: e.ortizprado@gmail.com

Phone: +593995760693

Tabla 1.

Bases o repositorios	Buscadores y Editoriales
Google Scholar	EBSCO
JSTOR	Clarivate Analytics
PsycINFO	ProQuest
PubMed/Medline	OVID
ScienceDirect	Wiley-Liss
Scopus	Wiley-Blackwell
Web of Science	Taylor and Francis Group
CINAHL	Springer Science+Business Media
EMBASE	Sage Publications
Cochrane	Pulsus Group
SAGE Research Methods	Oxford University Press
Europe PMC	Nature Publishing Group
NHS Evidence	Medknow Publications
TRIP database	Lippincott Williams & Wilkins
Scielo	Karger Publishers
LILACS	John Wiley & Sons
*Imbiomed	BioMed Central
*Latindex	Mary Ann Liebert

*Se debe evaluar revista por revista ya que podrían contener algunas que no cumplen los criterios de rigurosidad.

pasos y procedimientos que les han permitido indexarse en algunas de las bases de datos científicas más importantes a nivel mundial o regional. En la tabla 1 hacemos un resumen de los principales editoriales, motores de búsqueda y bases de datos; los mismos que consideramos son los más usados dentro del campo médico regional.

El proceso de indexación incluye no solamente el ISSN (International Standard Serial Number), sino también una serie de requisitos que cada una de las revistas deben cumplir, entre los que se destacan la calidad de su contenido, su periodicidad, su organización, el cumplimiento de estas normas y otros procesos que buscan garantizar que lo publicado, cumpla con ciertas normas mínimas de calidad.

En este sentido podemos hacer referencia al editorial escrito por el médico investigador Dr. Oscar Del Brutto en este mismo espacio en 2018¹ El galeno claramente hace un resumen del viacrucis que los investigadores regionales tienen que sortear para poder publicar sus investigaciones en revistas de alto impacto. Estas dificultades son comunes en los países en vías de desarrollo, generando una oportunidad antiética de negocio para pseudo-publicistas y sus revistas que se aprovechan de investigadores mayoritariamente jóvenes que buscan publicar sus trabajos.²

Estas miles de revistas denominadas predatorias pueden ascender a las 1000, situación que se vuelve una amenaza constante a la credibilidad de la ciencia.³ Al fingir o prescindir de una revisión por pares académicos, el contenido publicado se transforma en pseudociencia y por ende pierde todo el valor académico. Estas revistas usan técnicas agresivas para reclutar prominentes usuarios de sus plataformas. Cientos de correos electrónicos

Table 1.

Bases or Repositories	Search Engines and Editorials
Google Scholar	EBSCO
JSTOR	Clarivate Analytics
PsycINFO	ProQuest
PubMed/Medline	OVID
ScienceDirect	Wiley-Liss
Scopus	Wiley-Blackwell
Web of Science	Taylor and Francis Group
CINAHL	Springer Science+Business Media
EMBASE	Sage Publications
Cochrane	Pulsus Group
SAGE Research Methods	Oxford University Press
Europe PMC	Nature Publishing Group
NHS Evidence	Medknow Publications
TRIP database	Lippincott Williams & Wilkins
Scielo	Karger Publishers
LILACS	John Wiley & Sons
*Imbiomed	BioMed Central
*Latindex	Mary Ann Liebert

*Journals must be evaluated one by one since they may contain some that do not meet all the rigourosity criteria.

have allowed them to be indexed in some of the most important scientific databases worldwide or regionally. Table 1 summarizes the main publishers, search engines and databases, the same ones that we consider are the most frequently used in the regional medical field.

The indexing process includes not only the ISSN (International Standard Serial Number), but also a series of requirements that each of the journals must comply with, among which the quality of its content, its periodicity, its organization, and compliance are highlighted. These standards and other processes seek to ensure that the published work meets certain minimum quality standards.

Dr. Oscar Del Brutto, in 2018 wrote an editorial letter for this journal.¹ He makes a summary of the difficulties that regional researchers have to overcome in order to publish their research in high-impact journals. These difficulties are common in developing countries, generating an unethical business opportunity for pseudo-publishers and their journals to take advantage of mostly young researchers seeking to publish their work.²

The thousands of journals deemed 'predatory' then results in more than 1,000 predatory journals, situation which therefore becomes a threat to the credibility of science.³ The published content therefore loses all academic value and can bring harm to the scientific community.

These publishers can use aggressive techniques to recruit prominent users of their platforms; such as flooding inboxes with hundreds of emails sent each month, with tempting and false promises. These magazines or editorials are essentially scammers on an international scale. They offer quick, and some tome inexpensive publication services, without cumbersome paperwork and within any area of knowledge. They use pompous names and comply

enviados cada mes, con tentadoras e irrisorias promesas inundan nuestras bandejas de entrada. Estas revistas o editoriales son estafadores a gran escala. Ofrecen servicios de publicación rápida, sin engorrosos trámites y dentro de cualquier área del conocimiento. Usan nombres pomposos y cumplen con publicar cualquier documento sin importar su contenido. Jocalyn Clark de la Universidad de Toronto, propuso que todos debemos unirnos, pues esta masa imparable de revistas continuará con sus prácticas antiéticas y su lucrativo negocio.⁴

Las víctimas principales son usualmente investigadores jóvenes, sin experiencia y provenientes de países en vías de desarrollo, incluyendo el Ecuador. La única forma que tenemos para combatirlos es reconocer que existen y dejar de caer en sus trampas. Jeffrey Beall en su carta a Nature aborda la necesidad de dejar de usar la cantidad de publicaciones como indicador de logro académico y enfocarnos más en la calidad de los trabajos.³

Una extensa lista en constante actualización es el primer paso para identificarlas. Segundo, buscar la revista en alguna de las bases de datos indicadas en la tabla 1 para verificar su relevancia y finalmente constatar si efectivamente la revista mencionada solicita un pago para su publicación. Estas recomendaciones son necesarias para poder informar a los investigadores que por caer en el juego del “publica o perecerás” podrían estar siendo víctimas de alguna de estas editoriales de dudosa procedencia.

Referencias

1. Del Brutto OH. Publicar desde América Latina. ¿Hay un grado de dificultad mayor? Experiencia del Proyecto Atahualpa. Rev Ecuat Neurol. 2018;27(2):7–8.
2. Demir SB. Predatory journals: Who publishes in them and why? J Informetr. 2018;12(4):1296–1311.
3. Beall J. Ban predators from the scientific record. Nature. 2016;534(7607):326–326.
4. Clark J, Smith R. Firm action needed on predatory journals. British Medical Journal Publishing Group; 2015

with publishing any document regardless of its content. Jocalyn Clark, of the University of Toronto, proposed that we all must unite, this unstoppable mass of journals will continue with their unethical practices and their lucrative business unless we all do something about it.⁴

This predatory journals usually target unexperienced researchers, especially those located in many parts of Africa, Asia, the middle East and Latinamerica. With these researchers wanting to put a foot in the door to the world of scientific investigation so they can further their careers, Jeffrey Beall in his letter to Nature addresses the need to stop using the measure of quantity of publications to signify the achievement in academia³ to which we agree, the researcher should be judged on the quality, rather than quantity.

To fight them, we must recognize that they exist and stop falling into their traps. An extensive list made publicly available and constantly being updated is the first step to identifying them. Second, one must look for the journal in one of the databases indicated in Table 1 to verify its relevance and finally verify if the aforementioned magazine requests a payment for its publication. A simple check can make the difference. These recommendations are necessary to be able to inform the investigators that by falling into the game of the ‘publish or perish,’ you must take caution, or you could end up a victim to one of these publishers of dubious origin.

References

1. Del Brutto OH. Publicar desde América Latina. ¿Hay un grado de dificultad mayor? Experiencia del Proyecto Atahualpa. Rev Ecuat Neurol. 2018;27(2):7–8.
2. Demir SB. Predatory journals: Who publishes in them and why? J Informetr. 2018;12(4):1296–1311.
3. Beall J. Ban predators from the scientific record. Nature. 2016;534(7607):326–326.
4. Clark J, Smith R. Firm action needed on predatory journals. British Medical Journal Publishing Group; 2015.

Factores Asociados a la Mortalidad de la Hemorragia Cerebral Intraparenquimatosa Espontánea en Pacientes Mayores de 50 Años de Edad que Acudieron al Hospital Teodoro Maldonado Carbo Durante el Año 2017.

Factors Associated With Mortality Of Spontaneous Intraparenchymal Cerebral Hemorrhage In Patients Over 50 Years Old Who Attended The Teodoro Maldonado Carbo Hospital During 2017.

Victoria Macías Ruíz,¹ María Belén Cordero Pérez,¹ Diego Vásquez Cedeño,¹ Filadelfo Saltos Mata²

Resumen

Objetivos. Determinar los factores asociados a la mortalidad de la hemorragia cerebral intraparenquimatosa espontánea en pacientes mayores de 50 años de edad que acudieron al Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el año 2017. **Materiales y métodos.** Mediante un estudio observacional retrospectivo analítico, con 92 pacientes diagnosticados de hemorragia intraparenquimatosa espontánea primaria, se evaluaron las características demográficas, factores de riesgo, factores de mal pronóstico y la mortalidad a los 30 días. La Intracerebral Hemorrhage Grading Scale (ICH-GS) fue aplicada en nuestra población para evaluar la correlación de los puntajes obtenidos con la mortalidad a los 30 días. **Resultados:** De los 92 pacientes, (edad media: 69 años, media de la Escala de Coma de Glasgow [GCS] al ingreso: 11 puntos, media del volumen supratentorial e infratentorial 36.63 y 13.92 ml respectivamente, localización del hematoma más frecuente: tálamo [21,74%]). La mortalidad a 30 días fue del 31,40%. En un análisis univariado, GCS (odds ratio [OR] = 2.20, intervalo de confianza [IC] del 95% = 1.04- 4.65, p <0,04), volumen infratentorial (OR = 3.74 por ml, IC del 95% = 1.25 a 11.120, p <0.02) y la extensión ventricular (OR = 5.43, IC 95% = 1.40-22.35, P = 0.02), fueron predictores significativos para la mortalidad a los 30 días. La correlación de Pearson mostró correlaciones de 0.6556 entre el puntaje ICH-GS y la mortalidad a 30 días (P < 0.001). **Conclusión:** El puntaje de la GCS al ingreso junto con el volumen infratentorial y la extensión intraventricular son predictores significativos de mortalidad a los 30 días en pacientes con Hemorragia intracerebral (HIC) primaria espontánea, siendo útil para identificar pacientes de alto riesgo a corto plazo.

Palabras clave: Hemorragia cerebral; pronóstico; factores de riesgo, escala de ICH-GS

Abstract

Objective. To determine the factors associated with the mortality of spontaneous intraparenchymal cerebral hemorrhage in patients over 50 years old who attended the Teodoro Maldonado Carbo Hospital during 2017. **Methods:** A retrospective analytical observational study of 92 patients of diagnosis of spontaneous primary intraparenchymal hemorrhage, 30-day mortality was evaluated according to demographic characteristics, risk factors and poor prognostic factors. The Intracerebral Hemorrhage Grading Scale (ICH-GS) scale was applied in our population to evaluate the correlation of the scores obtained with the 30-day mortality. **Results:** From 92 patients (mean age: 69 years, mean Glasgow Coma Scale [GCS] on admission: 10, mean supratentorial and infratentorial volume, respectively 36.63 and 13.92 ml, most common hematoma location: thalamus (21.74%). at 30 days it was [31.40%]). In a univariate analysis, GCS (odds ratio [OR] = 2.20, 95% confidence interval [CI] = 1.04- 4.65, p <0.04), infratentorial volume (OR) = 3.74 per ml, 95% CI = 1.25 to 11,120, p <0.02) and the ventricular extension was (OR = 5.43, 95% CI = 1.40-22.35, P = 0.02) were significant predictors for 30-day mortality. The Pearson correlation showed correlations of 0.6556 between the IC-GS score and the 30-day mortality (P <0.001). **Conclusions:** The GCS score at admission together with infratentorial volume and intraventricular extension are significant predictors of 30-day mortality in patients with primary spontaneous Intracerebral Hemorrhage (ICH) being useful for identifying high-risk patients in the short term.

Keywords: Cerebral haemorrhage, prognosis, risk factors, ICH-GS scale.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 1, 2019

¹Escuela de Medicina. Universidad Católica Santiago de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

²Servicio de Neurología. Hospital de especialidades Teodoro Maldonado Carbo. Guayaquil, Ecuador

Correspondencia
María Cordero Pérez
Samanes 7 Mz 2246 Villa 26.
Guayaquil. Ecuador
E-mail: mabeecordero@gmail.com

Introducción

La hemorragia intracerebral (HIC) se considera, entre todos los ictus, el que tiene el efecto más devastador, ocasionando una alta morbimortalidad a nivel mundial. La mortalidad estimada al mes oscila entre el 35-52%, produciéndose la mitad de los fallecimientos de manera precoz, en las primeras 48 horas por un síndrome de hipertensión endocraneal.^{1,2}

La hemorragia intracerebral en los países de bajo a mediano nivel económico, causa mayor número de ingresos hospitalarios a diferencia de los países desarrollados en donde es notablemente menor y predominantemente se deben a un evento cerebrovascular isquémico.³

El pronóstico después de la HIC depende de la ubicación de la hemorragia (supratentorial versus infratentorial), el tamaño del hematoma, el nivel de conciencia al ingreso, la edad del paciente, y la salud y condición médica general. Además, otros factores como antecedente de tratamiento anticoagulante y/o antiplaquetario parecen estar asociadas con peores resultados.⁴

Se han introducido y modificado muchos sistemas de puntuación para predecir el resultado de los pacientes con hemorragia intracerebral espontánea; La Intracerebral Hemorrhage Grading Scale (ICH-GS) oscila entre 5 y 13 puntos y se diseñó para predecir el resultado y la mortalidad a los 30 días.⁵

En el Ecuador no se han realizado estudios acerca de los factores asociados a la mortalidad de la hemorragia intracerebral espontánea, siendo éste el primer estudio realizado.

Materiales y Métodos

Estudio observacional retrospectivo analítico, realizado en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el año 2017, con una base de datos de 150 pacientes con diagnóstico de hemorragia intracerebral, del cual solo 92 pacientes con hemorragia intraparenquimatosa espontánea cumplieron con los criterios de inclusión del estudio planteado: pacientes hospitalizados en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, reportados con diagnóstico de hemorragia intraparenquimatosa espontánea según el AS400, con edad mayor a 50 años y diagnóstico confirmado mediante TC craneal.

Los criterios de exclusión del estudio fueron: pacientes con ictus hemorrágico de origen secundario (tumores cerebrales, malformaciones vasculares), hemorragia subaracnoidea de origen espontánea o traumática, historias clínicas incompletas y que el paciente fallezca antes que fuera posible la realización de la TC de cráneo para la confirmación de diagnóstico.

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes de hipertensión arterial (HTA) angiopatía amiloide, tabaquismo, alcohol, uso de antitrombóticos, la localización del hematoma: supratentorial e infran-

tentorial, el volumen del hematoma, presencia de hemorragia intraventricular y al ingreso: escala de coma de Glasgow (GCS), valor de tensión arterial sistólica y diastólica, niveles de glicemia, y finalmente la puntuación de la escala de ICH GS junto con la mortalidad a los 30 días a partir del ingreso. Nuestro trabajo consiste en evaluar factores de mal pronóstico asociados a corto plazo (mortalidad a los 30 días) de la hemorragia intraparenquimatosa espontánea.

Se revisaron las historias clínicas del sistema AS400 del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, para poder realizar una base de datos con las variables previamente mencionadas. En el caso de antecedentes de abuso de tabaco (consumo de más de 5 cigarrillos por día al menos 2 días cada semana durante al menos 12 meses) y abuso de alcohol (consumo o más de 24 dosis por semana para hombres y 16 para mujeres). En cuanto a la TC de cráneo se analizaron: la ubicación, el volumen de la hemorragia (utilizando el método ABC/2, donde A es el diámetro más grande en la porción de hemorragia más grande, B es el diámetro perpendicular a A, y C es el número de cortes axiales con sangrado multiplicado por el espesor de corte), y la presencia de hemorragia interventricular (HIV).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 12.0, con el objetivo de realizar tablas que incluyeron variables numéricas y categóricas, esta última resumida fundamentalmente en frecuencias (%). A las variables numéricas continuas del estudio se determinó la media y su desviación estándar. Se procedió a realizar regresión logística univariante para evaluar la fuerza de asociación entre las variables recolectadas y la mortalidad a 30 días, obteniendo los diferentes Odds ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. El nivel de significancia fue establecido en 0.05. Para correlacionar el puntaje de la escala de ICH GS con la mortalidad a los 30 días, se usó la correlación de Pearson con un nivel de confianza del 95%, se buscó el factor más asociado a la mortalidad.

Resultados

En total fueron 92 pacientes los que cumplieron con los criterios de inclusión: 64 hombres (69.56%) y 28 mujeres (30.44%) con un rango de edad $69,62 \pm 11,10$. Las principales características de nuestra cohorte de pacientes se resumen en la Tabla 1. La hipertensión arterial se presentó en 89.13% (n = 82), diabetes en 38.04% (n = 35), Angiopatia amiloide 16.30 % (n=15), un historial de abuso de tabaco en 15.22% (n = 14), abuso de alcohol en 19.57% (n = 18) de los pacientes. 17 pacientes (18.48%) se encontró que tenían antecedente de tratamiento antitrombótico.

La localización más común de la hemorragia fue a nivel del tálamo (21.74%, n = 20), seguido de los lóbulos cerebrales, siendo el parietal el más frecuente (18.48%, n = 17), mientras que los menos frecuentes

fueron los localizados en el cerebelo (6.524%, n = 6), la protuberancia con 5 pacientes (5.43%) y solo 1 paciente para la localización en bulbo y mesencéfalo (1.09%). El volumen supratentorial medio de HIC fue de 36.63 ± 25.22 , el volumen infratentorial medio fue 13.92 ± 6.81 . La media de la escala de Glasgow fue 11 ± 3.10 .

En la TC cráneo 49 pacientes (53.26%) con HIV. En cuanto los niveles de glicemia 148 ± 67.36 y los niveles de la presión arterial fueron, la sistólica con $161.46 \text{ mmHg} \pm 28.87$ y la diastólica $90.77 \text{ mmHg} \pm 15.92$.

Resultados a los 30 días

Dentro los primeros 30 días murieron 38 pacientes, siendo la mortalidad a los 30 días de 31.40% (Gráfico 1). La mortalidad fue mayor en hombres (n=28) que en mujeres (n=10). En cuanto a las comorbilidades estudiadas, la más frecuente fue la HTA. 34 casos (89.47%) de 38 pacientes presentaron hipertensión (Gráfico 2). El lóbulo parietal fue el lugar de localización más común, presentándose en 10 casos (26.32%) de los fallecidos, en comparación con los que permanecieron vivos fue el tálamo (n=15) (Gráfico 3). La edad media de los fallecidos a los 30 días fue de $71,78 \pm 11,89$. Los volúmenes del hematoma tuvieron una media de $51.45 \text{ ml} \pm 30.57$, $16.2 \text{ ml} \pm 6.65$ supratentorial e infratentorial, respectivamente. El puntaje de la escala de Glasgow fue de 8 ± 2.89 puntos. Mientras que la extensión ventricular se presentó en 16 pacientes (29.63%). Por último los niveles de glicemia $162.24 \text{ mg/dl} \pm 79.74$ y los niveles de la presión arterial fueron, la sistólica con $161.46 \text{ mmHg} \pm 28.87$ y la diastólica $90.77 \text{ mmHg} \pm 15.92$.

El análisis univariado de las siguientes variables como predictores significativos de muerte dentro de los 30 días posteriores a la HIC espontánea: edad, volumen basal de HIC (supratentorial vs. infratentorial), puntaje de la escala de Glasgow, extensión ventricular, niveles de glicemia y de presión arterial sistólica y diastólica.

Dentro de las variables mencionadas previamente: El puntaje de GCS inicial (OR = 2.20 por un punto en GCS, IC 95% = 1.04 - 4.65, P <0.04), el volumen infratentorial (OR = 3.74 por ml, IC 95% = 1.25- 11.120, P <0.02), y la extensión ventricular de la HIC (OR = 5.43, IC 95% = 1.40 - 22.35, P = 0.02) fueron predictores significativos para la mortalidad a los 30 días (Tabla 2).

Aplicamos los resultados de los puntajes de la escala de ICH GS a nuestra cohorte para determinar su correlación con la mortalidad a 30 días (Tabla 3).

Al usar el puntaje ICH-GS, la mortalidad a los 30 días aumentó de acuerdo a los valores altos de los puntajes de la escala de Glasgow. La correlación de Pearson mostró correlaciones de 0.6556 entre el puntaje ICH-GS y la mortalidad a 30 días (P <0.001).

Tabla 1. Características de 92 pacientes con hemorragia intracerebral espontánea.

Pacientes	Total, n=92
Edad	69,62 ± 11,10
Hombres/ Mujeres	40 (43.48%) / 52 (56.52%)
Hipertensión arterial	82 (89,13%)
Diabetes Mellitus	35 (38.04%)
Angiopatia amiloidea	15 (16.30 %)
Tabaquismo	14 (15.22%)
Alcoholismo	18 (19.57%)
Previo uso antitrombótico	17 (18.48%)
Localización	
Frontal	11 (11.96%)
Parietal	17 (18.48%)
Temporal	5 (5.43%)
Occipital	7 (7.61%)
Tálamo	20 (21.74%)
Putamen	11 (11.96%)
Globo pálido	1 (1.09%)
Núcleo caudado	7 (7.61%)
Mesencéfalo	1 (1.09%)
Protuberancia	5 (5.43%)
Bulbo	1 (1.09%)
Cerebelo	6 (6.52%)
Volumen supratentorial	36.63 ± 25.22
Volumen infratentorial	13.92 ± 6.81
Escala de Glasgow	11 ± 3.10
Extensión ventricular	49 (53.26%)
Niveles de glicemia	148 ± 67.36
Presión arterial sistólica	161.46 ± 28.87
Presión arterial diastólica	90.77 ± 15.92
Fuente: Hospital Teodoro Maldonado Carbo	
Elaborado por: Macías Ruiz Victoria Stefany, Cordero Pérez María Belén	

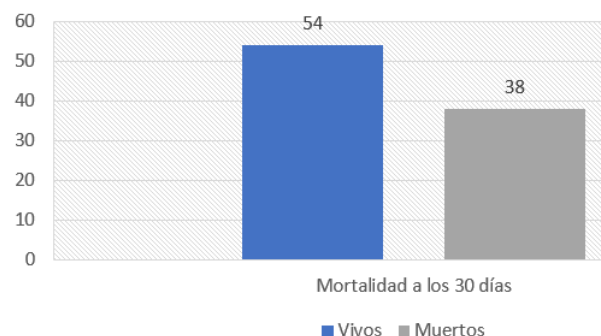


Gráfico 1. Mortalidad a los 30 días.

Tabla 2. Regresión logística del análisis de la mortalidad en 30 días.

Variables	OR / IC	P
Edad	1.02 (0.30 - 3.30)	0.98
Volumen supratentorial	2.40 (0.98 - 5.88)	0.06
Volumen infratentorial	3.74 (1.25 - 11.120)	0.02
Escala de Glasgow	2.20 (1.04 - 4.65)	0.04
Extensión ventricular	5.43 (1.40 - 22.35)	0.02
Niveles de glicemia	1 (1 - 1.01)	0.32
Presión arterial sistólica	1 (0.97 - 1.04)	0.73
Presión arterial diastólica	0.996 (0.94 - 1.06)	0.90

92 pacientes en estudio, OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza

Fuente: Hospital Teodoro Maldonado Carbo

Elaborado por: Macías Ruiz Victoria Stefany, Cordero Pérez María Belén

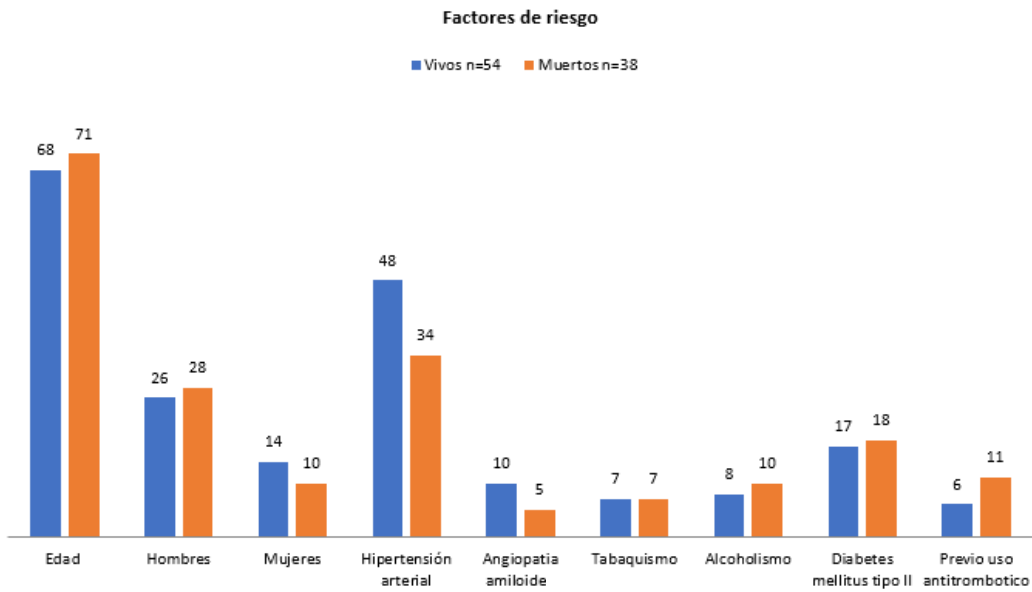


Gráfico 2. Factores de riesgo de la hemorragia intracerebral espontánea: comparación de vivos y muertos a los 30 días

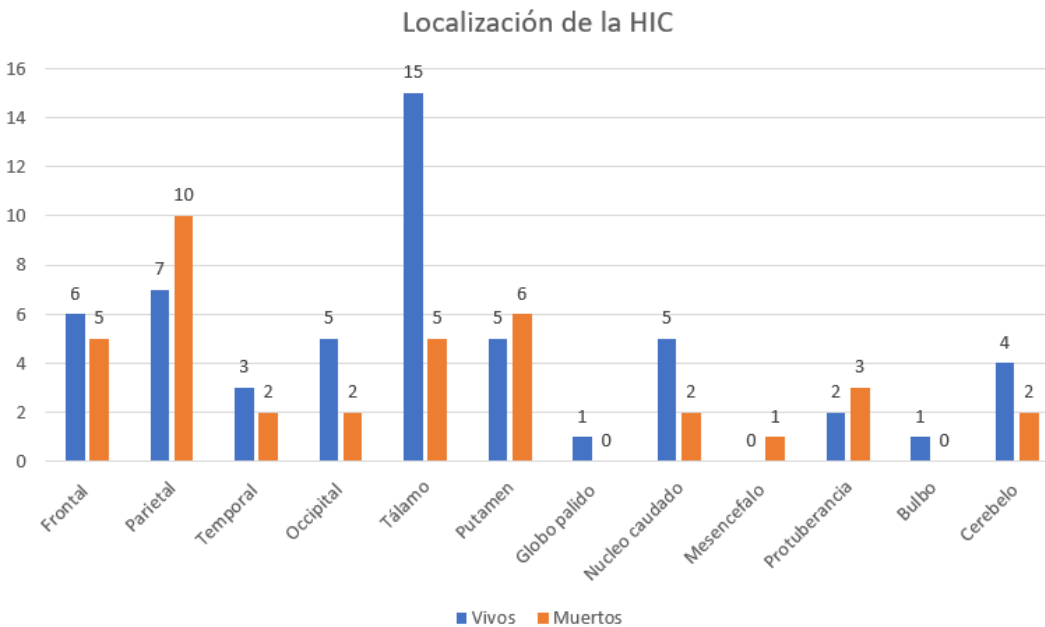


Gráfico 3. Localización de la hemorragia intracerebral espontánea: comparación de vivos y muertos a los 30 días.

Tabla 3. Relación de la escala ICH GS con la mortalidad a los 30 días.

ICH-GS	Pacientes	Mortalidad a los 30 días
6	9	0 (0%)
7	21	1 (2.63%)
8	12	3(7.89%)
9	6	1 (2.63%)
10	14	10 (26.32%)
11	8	3 (7.89%)
12	9	8 (21.05%)
13	13	12 (31.58%)

Fuente: Hospital Teodoro Maldonado Carbo

Elaborado por: Macías Ruiz Victoria Stefany, Cordero Pérez María Belén

Discusión

Predecir las consecuencias tras sufrir una HIC es esencial para las discusiones médicas, también a la hora de brindar información actualizada a los familiares de cada paciente, así como para planear el nivel de asistencia que se le brindará al enfermo, ello facilita la toma de decisiones y la utilización apropiada de los recursos hospitalarios.^{6,7}

La presente investigación logró determinar variables relacionadas con el pronóstico de muerte en pacientes con HIC admitidos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Se deben tener en cuenta varias limitaciones al interpretar nuestros datos. Sin embargo, el carácter retrospectivo del presente trabajo dispone de una documentación incompleta de las variables analizadas, así como el tamaño de la muestra empleada, y la no inclusión total de pacientes hospitalizados de todas las edades son limitaciones de este estudio que influyen en la posible aplicabilidad y relevancia clínica.

En cuanto a los factores de riesgo el estudio de Pérez et al. reportó que la hipertensión arterial sistémica (55-81%) constituye el principal riesgo para presentar una hemorragia intracerebral espontánea, seguido de la diabetes mellitus como segunda causa.⁸ Nuestro estudio concuerda con estos resultados ya que la hipertensión arterial sistémica estuvo presente en el 89.13 % de la población, de igual manera en segundo lugar la diabetes mellitus y en menor proporción otros factores de riesgo como angiopatía amiloide, tabaquismo, alcoholismo y previo uso de antitrombóticos se encontraron asociados a la HIC.

Con respecto a la localización más frecuente del hematoma, estudios realizados por Delcourt C et al encuentran que la región cerebral profunda específicamente el putamen y el globo pálido como las zonas principalmente afectadas.⁹ De igual manera, Mielles et al menciona que las localizaciones más comunes de la HIC no traumática son el putamen 35%, subcorteza 30%, cerebelo 16%, tálamo 15% y puente 5-12%.¹⁰ Sin embargo, en el presente estudio la localización con mayor afectación a los 30 días fue a nivel del lóbulo parietal, seguido por el putamen, el tálamo y frontal.

La mortalidad a los 30 días en los pacientes con HIC oscila entre 35-52%¹⁰ En lo que respecta a nuestro estudio el porcentaje de mortalidad a los 30 días fue de 41.30%, lo cual coincide con la literatura mundial.

Varios estudios indican que los factores más importantes de mortalidad de la HIC los 30 días son el volumen del hematoma y un puntaje bajo en la GCS.^{11,12} Sin embargo, en nuestro estudio se demostró que la extensión ventricular, el puntaje inicial de la GCS y el volumen infratentorial del hematoma son variables con mayor influencia para pronosticar la muerte en pacientes con HIC espontánea.

Según Mustanoja et al. la presencia de hemorragia intraventricular se asoció de forma independiente con un aumento de la mortalidad, y todas las escalas pronósticas

que incluyeron puntuaciones de hemorragia intraventricular fueron fuertes predictores de la mortalidad (OR 2.05, $p < 0.001$).^{13,14,15} En nuestro estudio la extensión ventricular fue el principal factor relacionado con la mortalidad a los 30 días (OR 5.43, $p < 0.02$).

Los resultados de varios estudios indican que el nivel de conciencia inicial evaluado mediante la puntuación GCS fue el predictor más importante, consistente del pronóstico y mortalidad de la HIC. Un puntaje menor a 10 aumenta la gravedad del cuadro clínico e incrementa la mortalidad intrahospitalaria (OR 0.79, $p < 0.001$).^{16,17} Estos hallazgos se corresponden con el presente estudio en el cual se corroboró que el puntaje menor a 8 de la GCS se asoció con mayor mortalidad a los 30 días en pacientes con HIC (OR 2.20, $p < 0.04$).

Según Safatli et al un volumen supratentorial mayor a 32 ml y un volumen infratentorial mayor a 20 ml se asoció a un peor pronóstico a corto plazo.^{18,19} En el presente estudio un volumen infratentorial mayor a 16.2 ml determinaron un grupo de pacientes de alto riesgo para desarrollar negativamente a corto plazo.

El ICH-GS es una escala simple pero útil para predecir la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días, así como para predecir un buen estado funcional dentro de los 30 días.²⁰ En nuestro estudio la puntuación de ICH-GS estimó la mortalidad a los 30 días ($p < 0.001$).

Conclusiones

En total fueron 92 pacientes los que cumplieron con los criterios de inclusión. La prevalencia fue mayor en el sexo femenino. En cuanto a las comorbilidades la hipertensión arterial sistémica es el principal factor de riesgo para desarrollar HIC espontánea, seguido por diabetes mellitus tipo II. El sitio con mayor afectación fue a nivel tálamico, seguido del lóbulo parietal, el putamen, y lóbulo frontal. La mortalidad dentro de los primeros 30 días posteriores a la presentación de una hemorragia intraparenquimatosa espontánea fue del 31.40%, en el cual predominó el sexo masculino.

Al comparar vivos y muertos a los 30 días: ambos grupos presentaron la HTA como el factor de riesgo más frecuente. En la localización hubo discrepancia: fallecidos (lóbulo parietal), vivos (tálamo). Los factores de mortalidad más asociados fueron: extensión ventricular, puntaje de la GCS al ingreso, volumen infratentorial. Finalmente, sí existe correlación entre el puntaje ICH-GS con la mortalidad dentro de los primeros 30 días.

Recomendaciones

Prevenir la presentación de una HIC espontánea depende en gran medida de la corrección de los factores de riesgo modificables previamente descritos. Por lo cual recomendamos la correcta y constante educación a la población de cómo evitar y prevenir enfermedades como la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus,

de esta manera se reducirán en forma significativa los casos reportados de esta devastadora condición.

Como profesionales de la salud, es primordial identificar un evento cerebrovascular, así como brindar óptimos servicios de emergencia y cuidados respectivos.

Asimismo, recomendamos la pronta realización de una TC craneal en un paciente con sospecha clínica de hemorragia intracerebral. Más aún, es imprescindible identificar los factores de mal pronóstico de esta condición una vez establecido el diagnóstico.

Referencias

1. An SJ, Kim TJ, Yoon B-W. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke* [Internet]. 31 de enero de 2017 [citado 18 de febrero de 2018];19(1):3-10. Disponible en: <http://j-stroke.org/journal/view.php?doi=10.5853/jos.2016.00864>
2. Pérez Nogueira FR, Rodríguez López M, Bermejo Sánchez JC, Hernández León O, Álvarez Toledo N. Manejo quirúrgico de la hemorragia intraparenquimatosa primaria supratentorial. *Rev Cienc Médicas Pinar Río*. 2016;20(2):122-136.
3. Veltkamp R, Purrucker J. Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2017 [citado 23 de febrero de 2018];17(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5590024/>
4. Escudero Augusto D, Marqués Álvarez L, Taboada Costa F. Actualización en hemorragia cerebral espontánea. *Med Intensiva* [Internet]. agosto de 2008 [citado 22 de febrero de 2018];32(6):282-95. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569108709562>
5. Caceres JA, Goldstein JN. Intracranial Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. agosto de 2012 [citado 24 de febrero de 2018];30(3):771-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3443867/>
6. Suárez A, Álvarez, A. Pronóstico de muerte en pacientes con hemorragia intracerebral supratentorial espontánea. 2016;6(1):32-40.
7. Godoy DA, Piñero GR, Koller P, Masotti L, Di Napoli M. Steps to consider in the approach and management of critically ill patient with spontaneous intracerebral hemorrhage. *World J Crit Care Med* [Internet]. 4 de agosto de 2015 [citado 24 de febrero de 2018];4(3):213-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4524818/>
8. Hong K-S, Bang OY, Kang D-W, Yu K-H, Bae H-J, Lee JS, et al. Stroke Statistics in Korea: Part I. Epidemiology and Risk Factors: A Report from the Korean Stroke Society and Clinical Research Center for Stroke. *J Stroke* [Internet]. 2013 [citado 22 de febrero de 2018];15(1):2. Disponible en: <http://j-stroke.org/journal/view.php?doi=10.5853/jos.2013.15.1.2>
9. Delcourt C, Sato S, Zhang S, Sandset EC, Zheng D, Chen X, et al. Intracerebral hemorrhage location and outcome among INTERACT2 participants. *Neurology*. 11 de abril de 2017;88(15):1408-14.
10. Bustamante Mieles D, Brito Carlier F, Herbozo Alvarado G, Saltos Mata F. Hemorragia Talámica Bilateral. Bilateral Thalamic Hemorrhage. - *revecuatneurol - Revista Ecuatoriana de Neurología* [Internet]. *revecuatneurol - Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2017 [cited 31 May 2019]. Available from: http://revecuatneurol.com/magazine_issue_article/hemorragia-talamica-bilateral-bilateral-thalamic-hemorrhage/
11. Safatli D, Günther A, Schlattmann P, Schwarz F, Kalff R, Ewald C. Predictors of 30-day mortality in patients with spontaneous primary intracerebral hemorrhage. *Surg Neurol Int*. 2016;7(19):510.
12. Meyer DM, Begtrup K, Grotta JC. Is the ICH score a valid predictor of mortality in intracerebral hemorrhage?: *J Am Assoc Nurse Pract*. julio de 2015;27(7):351-5.
13. Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International Epidemiology of Intracerebral Hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep*. agosto de 2012;14(4):300-6.
14. Mustanoja S, Satopää J, Meretoja A, Putaala J, Strbian D, Curtze S, et al. Extent of Secondary Intraventricular Hemorrhage is an Independent Predictor of Outcomes in Intracerebral Hemorrhage: Data from the Helsinki ICH Study. *Int J Stroke*. junio de 2015;10(4):576-81.
15. Martin-Schild S, Albright KC, Halleivi H, Barreto AD, Philip M, Misra V, et al. Intracerebral Hemorrhage in Cocaine Users. *Stroke*. 1 de abril de 2010;41(4):680-4.
16. Chan S, Hemphill JC. Critical Care Management of Intracerebral Hemorrhage. *Crit Care Clin*. octubre de 2014;30(4):699-717.
17. Fu X, Wong KS, Wei JW, Chen X, Lin Y, Zeng J, et al. Factors Associated with Severity on Admission and In-Hospital Mortality after Primary Intracerebral Hemorrhage in China. *Int J Stroke*. febrero de 2013;8(2):73-9.
18. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke*. febrero de 2014;35(2):502-6.
19. Kidwell CS. Comparison of MRI and CT for Detection of Acute Intracerebral Hemorrhage. *JAMA*. 20 de octubre de 2004;292(15):1823.
20. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo MM, López Fernández JC, Martí-Fàbregas J, Nombela F, et al. Guías de actuación clínica en la hemorragia intracerebral. *Neurología*. mayo de 2013;28(4):236-49.
21. Naidech AM. Diagnosis and Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: *Contin Lifelong Learn Neurol*. octubre de 2015;21:1288-98.

Ausencia de Asociación Entre la Posición de la Lengua Tipo IV de Friedman y Apnea Obstructiva de Sueño en Adultos Mayores con Ancestro Amerindio.

Lack Of Association Between The Friedman's Tongue Position Type IV And Obstructive Sleep Apnea In Older Adults Of Amerindian Ancestry.

Oscar H. Del Brutto, MD¹ Robertino M. Mera, MD, PhD² Mauricio Zambrano, BS³ Pablo R. Castillo, MD⁴

Abstract

Background: The burden of obstructive sleep apnea (OSA) in rural settings is unknown. In these regions, devices needed for OSA diagnosis are not available, and mass screening with field instruments may be complicated due to cross-cultural factors and illiteracy. The association between the Friedman's tongue position (FTP) and OSA has been assessed in people from different ethnic groups but not in Amerindians. **Objective:** We aimed to assess whether a FTP type IV is associated with OSA severity and with the apnea-hypopnea index (AHI) in community-dwelling older adults of Amerindian ancestry living in rural Ecuador. **Methods:** A total of 201 Atahualpa residents aged ≥ 60 years, who underwent tongue position assessment, brain MRI, and polysomnography were included. After adjusting for relevant confounders, ordinal logistic regression models were fitted to assess the association between the presence of a FTP type IV and OSA categories (none, mild, and moderate-to-severe), and generalized linear models with a Gaussian link were fitted to assess the association between the presence of a FTP type IV and the continuous AHI. **Results:** A FTP type IV was identified in 153 (76%) individuals, the mean AHI per hour was 11.9 ± 12.4 , and 49 (24%) individuals had moderate-to-severe OSA, 88 (44%) had mild OSA, and the remaining 64 (32%) had no OSA. Fully-adjusted generalized linear models showed no independent association between the investigated exposure and the AHI (β : 0.09; 95% C.I.: -1.56 – 1.76; $p=0.909$). Likewise, ordinal logistic regression models showed no independent association between the investigated exposure and categories of OSA (β : 0.42; 95% C.I.: -0.47 – 1.31; $p=0.357$). **Conclusion:** A FTP type IV is not associated with the AHI or the severity of OSA in this population of Amerindians. This lack of association could be related to phenotypic characteristics of people from this ethnic group (mostly their elliptic hard palate).

Keywords: Obstructive sleep apnea; Apnea-hypopnea index; Friedman's tongue position; Amerindians.

Resumen

Antecedentes: Se desconoce la prevalencia de la apnea obstructiva del sueño (AOS) en entornos rurales. En esas regiones, los equipos necesarios para el diagnóstico de AOS no están disponibles, y la detección de AOS con instrumentos de campo puede ser complicada debido a factores interculturales y analfabetismo. La asociación entre la posición de la lengua de Friedman (FTP) y AOS se ha evaluado en personas de diferentes grupos étnicos, pero no en Amerindios. **Objetivo:** Evaluar si al tipo IV de FTP está asociado con la severidad de la AOS y con el índice de apnea-hipopnea (IAH) en adultos mayores que viven en una comunidad de ascendencia Amerindia en zonas rurales de Ecuador. **Métodos:** Se incluyeron 201 residentes de Atahualpa de edad ≥ 60 años, que fueron sometidos a evaluación de la posición de la lengua, resonancia magnética cerebral y polisomnografía. Después de ajustar por factores de confusión relevantes, modelos de regresión logística ordinal evaluaron la probable asociación entre la presencia de un FTP tipo IV y las categorías AOS (ninguna, leve y moderada a grave), y se ajustaron modelos lineales generalizados con un enlace gaussiano para evaluar la asociación entre la presencia de un FTP tipo IV y el IAH continuo. **Resultados:** Se identificó un tipo IV de FTP en 153 (76%) individuos, el IAH promedio por hora fue de 11.9 ± 12.4 y 49 (24%) individuos tenían AOS de moderada a grave, 88 (44%) tenían AOS leve, y los 64 restantes (32%) no tenían AOS. Los modelos lineales generalizados, ajustados por confusores, no mostraron una asociación independiente entre la exposición investigada y el IAH (β : 0.09; 95% C.I.: -1.56 - 1.76; $p = 0.909$). Del mismo modo, los modelos de regresión logística ordinal no mostraron una asociación independiente entre la exposición investigada y las categorías de AOS (β : 0,42; 95% C.I.: -0,47 - 1.31; $p = 0,357$). **Conclusión:** El tipo IV de FTP no está asociado con el IAH o la gravedad de la AOS en esta población de Amerindios. Esta falta de asociación podría estar relacionada con las características fenotípicas de las personas de este grupo étnico (principalmente su paladar óseo de tipo elíptico).

Palabras clave: Apnea obstructiva del sueño, Índice apnea-hipopnea; posición de la lengua de acuerdo con Friedman.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, No 1, 2019

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

²Department of Epidemiology, Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, USA;

³Community Center, the Atahualpa Project, Atahualpa, Ecuador; and

⁴Sleep Disorders Center, Mayo Clinic College of Medicine, Jacksonville, Florida, U.S.A.

Correspondencia:

Oscar H. Del Brutto, MD.

Air Center 3542, PO Box 522970

Miami, FL 33152-2970.

Email: oscarbrutto@hotmail.com

Introduction

The burden of obstructive sleep apnea (OSA) in remote rural settings is unknown. In these regions, sophisticated devices needed for OSA diagnosis are not often available, and mass screening with field instruments, such as the Epworth Sleepiness Scale or the Berlin questionnaire, may be complicated due to cross-cultural factors and illiteracy.¹⁻³

Finding of a simple and reliable screening tool to facilitate detection of persons at risk of OSA in rural populations is warranted. Several studies have evaluated the potential association between some facial characteristics – particularly the so-called Friedman's tongue position (FTP) – and OSA.⁴⁻⁶ However, those studies have been conducted in developed countries and more information is required to assess those relationships in different ethnic groups with varied phenotypic characteristics. In this study, we aimed to assess whether the FTP is associated with OSA in community-dwelling older adults of Amerindian ancestry living in rural Ecuador.

Methods

Study population: Atahualpa is located in Coastal Ecuador. The population of this rural village is homogeneous regarding race/ethnicity (Amerindians), living conditions, socio-economic status, and dietary habits; most men belong to the blue collar class and most women are homemakers.⁷ The Amerindian ethnicity of Atahualpa residents is supported by their phenotypic characteristics, including an olive-moderate brown skin (Type IV in the Fitzpatrick scale), dark brown eyes and hair, short stature (mean height of the adult population is 149 ± 10 cm), and a predominantly elliptic hard palate.⁸ The Atahualpa Project is an ongoing population-based cohort study designed to identify and eventually reduce the increasing burden of cerebrovascular and other non-communicable neurological diseases in the region. Methodology of the sleep substudy of the Atahualpa Project has been detailed elsewhere.⁹

Study design: This study focus on the identification of potential associations between the presence of a Friedman's palate type IV and the apnea-hypopnea index (AHI) and OSA severity (as dependent variables) in community-dwelling Atahualpa residents aged ≥ 60 years who underwent a single-night diagnostic polysomnography (PSG). Demographics, cardiovascular risk factors, neuroimaging signatures of cerebral small vessel disease (cSVD) and PSG-derived information, were used as confounding variables. The study and the informed consent form that all individuals must sign before enrollment were approved by the Institutional Review Board of Hospital-Clinica Kennedy, Guayaquil (FWA 00006867).

Friedman's tongue position assessment: Participants were asked to open the mouth widely several times, were requested to breathe normally, and to leave the



Figure 1. Photographs of two study participants with a Friedman's tongue position type IV. Note that with the mouth widely open and the tongue inside the mouth, only the hard palate is visualized.

tongue in its natural position (inside the mouth). The FTP was categorized according to previous descriptions.¹⁰ FTP type I allowed the examiner to visualize the entire uvula and tonsils or pillars. FTP type IIa allowed visualization of the uvula but the tonsils are only partially seen. FTP type IIb allowed visualization of the complete soft palate down to the base of the uvula, but the uvula and the tonsils are not seen. FTP type III allowed visualization of some of the soft palate but the distal soft palate is eclipsed. FTP type IV allowed visualization of the hard palate only (Figure 1).

Polysomnography: Diagnostic single-night PSGs were performed at the sleep unit of the Atahualpa Project Community Center. Exams were performed with the use of an Embletta® X100™ Comprehensive Portable PSG System (Embla Systems, Inc; Thornton, CO, USA). A board-certified sleep medicine neurologist, blinded to other information, reviewed raw data and interpreted all exams according to the American Academy of Sleep Medicine scoring guidelines.¹¹ Interest focused on the assessment of the AHI, which calculates the number of apnea/hypopnea events divided by the number of sleep hours (defined as mild OSA if $\geq 5/h$, and to moderate-to-severe OSA if $\geq 15/h$), the total sleep time, the number of desaturation events per hour, and the mean O₂ saturation.

Neuroimaging protocol: MRIs were performed with a Philips Intera 1.5T (Philips Medical Systems, Eindhoven, the Netherlands). Interest focused on the identification and rating of neuroimaging signatures of cSVD.¹² For calculating the total cSVD score, each neuroimaging signature was given 1 point if present, for a maximum score of 4. Points were assigned to white matter hyperintensities of presumed vascular origin if they were graded as moderate-to-severe according to the modified Fazekas scale, to cerebral microbleeds and lacunar infarcts – respectively – if there was at least one lesion located deep in the brain (including the subcortical white matter, basal ganglia, thalamus or brainstem) and to enlarged basal ganglia perivascular spaces if there were >10 of these lesions in a single slice in one side of the brain.¹³

Table 1. Characteristics of Atahualpa residents aged ≥ 60 years across categories of obstructive sleep apnea (univariate analysis).

Variable	Total series (n=201)	Categories of obstructive sleep apnea (OSA)			p value
		No OSA (n=64)	Mild OSA (n=88)	Moderate-to-Severe OSA (n=49)	
Age, years (mean \pm SD)	71.2 \pm 7.5	70.9 \pm 7.9	71.2 \pm 7.1	71.4 \pm 7.6	0.937
Women, n (%)	129 (64)	47 (73)	56 (64)	26 (53)	0.081
Systolic pressure, mmHg (mean \pm SD)	142 \pm 25	141 \pm 27	142 \pm 24	143 \pm 24	0.914
Diastolic pressure, mmHg (mean \pm SD)	75 \pm 12	73 \pm 12	76 \pm 12	77 \pm 12	0.166
Fasting glucose, mg/dL (mean \pm SD)	135 \pm 76	136 \pm 82	134 \pm 73	136 \pm 75	0.983
Total cholesterol blood levels, mg/dL (mean \pm SD)	207 \pm 35	207 \pm 33	208 \pm 38	206 \pm 31	0.948
Small vessel disease score, points (mean \pm SD)	0.68 \pm 0.96	0.53 \pm 0.85	0.64 \pm 0.97	0.96 \pm 1	0.049*
Total sleep time, minutes (mean \pm SD)	402 \pm 59	389 \pm 65	396 \pm 73	386 \pm 63	0.675
Percentage of O ₂ saturation (mean \pm SD)	94.9 \pm 4.4	96.3 \pm 1.1	95.1 \pm 1.3	92.8 \pm 8.3	<0.001*
Desaturation events per hour (mean \pm SD)	11 \pm 12.3	2.4 \pm 2	8 \pm 5.6	27.7 \pm 13	<0.001*
Friedman's palate position type IV, n (%)	153 (76%)	47 (73)	66 (75)	40 (82)	0.568

* Statistically significant result

Clinical covariables investigated: Demographics and cardiovascular risk factors (blood pressure, fasting glucose and total cholesterol blood levels) were selected as clinical confounding variables, and were assessed through interviews and procedures previously described in the Atahualpa Project.¹⁴

Statistical analyses: Data analyses were carried out by using STATA version 15 (College Station, TX, USA). In univariate analyses, continuous variables were compared by linear models and categorical variables by χ^2 or Fisher exact test as appropriate. A generalized linear model with a Gaussian link was fitted to assess the independent association between the presence of a Friedman's palate type IV and the AHI (as a continuous dependent variable), after adjusting for demographics, cardiovascular risk factors, neuroimaging signatures of cSVD and other PSG-derived information. Likewise, an ordinal logistic regression model was fitted to assess the independent association between the exposure and the presence and severity of OSA, after adjusting for the aforementioned covariables. Thereafter, the same models were fitted without using PSG-derived information as covariables to assess the role of these confounders (the total sleep time, the number of desaturation events per hour, and the mean O₂ saturation) on the association between the exposure and the outcome.

Results

Of 437 community-dwelling individuals aged ≥ 60 years identified during door-to-door surveys, 201 had assessment of the FTP, cardiovascular risk factors, MRI and PSG. The mean age of the 201 included individuals was 71.2 \pm 7.5 years (median age: 70 years, age range: 60 to 95 years) and 129 (64%) were women. Mean (\pm SD) values were 142 \pm 25 mmHg for systolic and 75 \pm 12 mmHg for diastolic blood pressure, 135 \pm 76 mg/dL for fasting glucose and 207 \pm 35 mg/dL for total cholesterol

blood levels. The total cSVD score was 0 points in 117 individuals (58%), 1 point in 45 (22%), 2 points in 28 (14%), and 3-4 points in 11 (6%). A Friedman's palate position type IV was identified in 153 (76%) individuals. Mean (\pm SD) values of PSG-derived parameters included: total sleep time 401.8 \pm 59.3 minutes, desaturation events per hour 11 \pm 12.3, mean O₂ saturation 94.9 \pm 4.4%, and the AHI per hour 11.9 \pm 12.4 (median AHI: 7.2 episodes per hour). A total of 49 (24%) individuals had moderate-to-severe OSA, 88 (44%) had mild OSA, and the remaining 64 (32%) had no OSA.

In univariate analysis (Table 1), demographics and cardiovascular risk factors did not differ across participants with none, mild, and moderate-to-severe OSA. However, the total cSVD score was higher among individuals with moderate-to-severe OSA ($p=0.049$). Of PSG-derived information, the total sleep time was similar across groups, but the percentage of O₂ saturation was lower among individuals with moderate-to-severe OSA ($p<0.001$), and – more importantly – the number of desaturation events per hour was significantly higher among individuals with moderate-to-severe OSA ($p<0.001$). Also in univariate analysis, there were no associations between the presence of a FTP type IV and any of the categories of OSA.

Table 2 depicts the results of multivariate models. Results of generalized linear models with a Gaussian link showed no significant association between the investigated exposure and the AHI (dependent variable), after adjusting for all confounders; in these models, total cholesterol blood levels, the percentage of O₂ saturation and the number of desaturation events per hour remained independently significant. Likewise, ordinal logistic regression models showed no significant association between the investigated exposure and categories of OSA (dependent variable), after adjusting for all confounders; in these models, sex (being women), and the number of desaturation events per hour remained independently sig-

Table 2. Multivariate models showing no significant association between the Friedman's tongue position type IV and the apnea-hypopnea index (generalized linear models) or obstructive sleep apnea categories (ordinal logistic regression models) as dependent variables, after adjusting for relevant confounders.

Independent variables (exposures)	β coefficient (95% Confidence Interval)	p value	Covariables remaining significant (p value)
Generalized linear models with a Gaussian link, after adjusting for demographics, cardiovascular risk factors, the total cerebral small vessel disease score, and polysomnographic-derived information.	0.09 (-1.56 – 1.76)	0.909	Total cholesterol (0.006); O2 saturation (0.018); Desaturation events/hour (<0.001).
Ordinal logistic regression models, after adjusting for demographics, cardiovascular risk factors, the total cerebral small vessel disease score, and polysomnographic-derived information.	0.42 (-0.47 – 1.31)	0.357	Sex (0.007); Desaturation events/hour (<0.001).
Generalized linear models with a Gaussian link, after adjusting for demographics, cardiovascular risk factors, and the total cerebral small vessel disease score.	1.45 (-2.55 – 5.45)	0.474	Total cerebral small vessel disease score (0.017)
Ordinal logistic regression models, after adjusting for demographics, cardiovascular risk factors, and the total cerebral small vessel disease score.	0.29 (-0.32 – 0.90)	0.352	Total cerebral small vessel disease score (0.022)

nificant. On the assumption that PSG-derived information (mainly the percentage of O2 saturation and the number of desaturation events per hour) might modify the significance between the exposure and the outcomes, similar models were fitted without including PSG-derived information. However, these models did not show any significant association between the presence of a FTP type IV and the dependent variables (the continuous AHI or OSA categories), after adjusting for demographics, cardiovascular risk factors and the total cSVD score; the total cSVD score was the single covariate remaining independently significant in these models.

Discussion

This study shows lack of association between the presence of a FTP type IV and the continuous AHI and OSA categories. These results are the opposite to that reported from other ethnic groups, where the FTP has found to be a reliable predictor of the presence and severity of OSA. For example, in a recent meta-analysis of 10 studies including 2,513 patients, the correlation of OSA severity with FTP was 0.388 (95% C.I.: 0.049 – 0.646; $p=0.026$).¹⁵ Most of these studies were conducted in White people, although some were in Asian individuals, and there was one study conducted in Brazil (Sao Paulo), but those individuals were not of Amerindian ancestry.¹⁶

The high prevalence of a FTP type IV in Ecuadorian Natives/Mestizos may be genetically determined since Amerindians have a predominantly elliptic hard palate.¹⁷ Such high prevalence might have masked any marginal difference with OSA severity or the AHI in this relatively small population. Indeed, the small sample size, together with the cross-sectional design precluding the assessment of causation, are the main limitations of the present study.

In contrast, the unbiased inclusion of participants from the general population as well as the methods used for assess the association between FTP Type IV and the AHI

and OSA severity are major strength of the present study. MRIs were performed in all participants, which allowed adjustment for a condition (cSVD) that modifies OSA presence and severity. The racial homogeneity of the population is – at the same time – a limitation and a strength. Our results may not be generalizable to other ethnic groups, but are highly reliable for an ethnic group where the value of the FTP type IV for predicting the presence and severity of OSA has not been investigated. Further studies, preferable following a longitudinal design and including larger number of participants are needed to settle the actual role of the FTP type IV in the prediction of individuals with OSA.

References

1. Pahwa P, Karunanayake CP, Hagel L, et al. Prevalence of high Epworth sleepiness scale scores in a rural population. *Can Respir J* 2012;19:e10-e14.
2. Ulasli SS, Gunay E, Koyuncu T, et al. Predictive value of Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *Clin Respir J* 2014;8:292-296.
3. Del Brutto OH, Zambrano M, Castillo PR. Poor reliability of sleep questionnaires for the detection of sleep disordered breathing in a rural setting (The Atahualpa Project). *Sleep Med* 2017;32:272.
4. Lofaso F, Coste A, d'Ortho MP, et al. Nasal obstruction as a risk factor for sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000;16:639-643.
5. Ishii L, Godoy A, Ishman SL, Gourin CG, Ishii M. The nasal obstruction symptom evaluation survey as a screening tool for obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head. Neck Surg* 2011;137:119-123.
6. Agha B, Johal A. Facial phenotype in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res* 2017;26:122-131.
7. Del Brutto OH, Zambrano M. Atahualpa, una población rural ideal para la práctica de estudios epidemiológicos. *Rev Ecuat Neurol* 2017;26:88-94.

8. Castillo PR, Mera RM, Zambrano M, Del Brutto OH. Population-based study of facial morphology and excessive daytime somnolence. *Pathophysiology* 2014;21:289-292.
9. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Castillo PR. Trastornos de sueño en residentes de Atahualpa. *Rev Ecuat Neurol* 2017;26:135-150.
10. Friedman M, Salapatras AM, Bonzelaar LB. Updated Friedman staging system for obstructive sleep apnea. *Adv Otorhinolaryngol* 2017;80:41-48.
11. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med* 2012;8:597-619.
12. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12:822-838.
13. Huijts M, Duits A, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, de Leeuw PW, Staals J. Accumulation of MRI markers of cerebral small vessel disease is associated with decreased cognitive function. A study in first-ever lacunar stroke and hypertensive patients. *Front Aging Neurosci* 2013;5:72.
14. Del Brutto OH, Santamaría M, Ochoa E, et al. Population-based study of cardiovascular health in Atahualpa, a rural village of coastal Ecuador. *Int J Cardiol* 2013;168:1618-1620.
15. Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, Lundgren ME, Poot T. Diagnostic value of the Friedman tongue position and Mallampati classification for obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148:540-547.
16. Zorato AI, Bittencourt LR, Martinho FL, Junior JF, Gregorio LC, Tufik S. Association of systematic head and neck physical examination with severity of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Laryngoscope* 2003;113:973-980.
17. Gill GW. Craniofacial criteria in the skeletal attribution of race, in: Reichs KJ (Ed), *Forensic Osteology*, 2nd Ed, Charles C. Thomas, Springfield, Ill, 1998, pp 293-315.

Conflict of interest: Nothing to disclose.

Funding: Study supported by Universidad Espiritu Santo – Ecuador.

Adherencia al Tratamiento Antiepiléptico en Pacientes Pediátricos del Hospital Roberto Gilbert Elizalde en el Año 2014.

Adherence To Antiepileptic Treatment In Pediatric Patients At Hospital Roberto Gilbert Elizalde During 2014.

Joyce Meza Venegas,¹ Cristian Valverde Regalado,¹ María del Rosario Vélez Galárraga,² Sandra Jarrín Sánchez²

Resumen

Introducción: La epilepsia en población pediátrica es una entidad que afecta más a países subdesarrollados. En Ecuador, los ingresos hospitalarios por el mal control de la misma van en aumento habiéndose constatado que la principal causa es una deficiente adherencia al tratamiento antiepiléptico. **Objetivo:** Demostrar la incidencia de la no adherencia al esquema antiepiléptico y determinar los factores que contribuyen a la misma. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio transversal en el cual se incluyeron 119 pacientes entre 6 meses y 17 años. Los padres o tutores legales fueron interrogados respecto al grado de adherencia al tratamiento antiepiléptico utilizando el cuestionario de Morisky. Se usó un modelo de regresión logística para medir la fuerza de asociación entre variables. **Resultados:** Se encontró una incidencia de no adherencia al tratamiento antiepiléptico de 36,97%. Las variables significativamente asociadas fueron la escolaridad de la madre ($p=0.018$), la información médica previa ($p=0.02$) y el dejar de darle medicación por falta de dinero ($p=0.01$). **Conclusión:** la incidencia de la no adherencia en este estudio fue alta; controlar factores sociodemográficos y relacionados al tratamiento pueden tener un gran impacto en estos pacientes.

Palabras clave: epilepsia, pediatría, adherencia, tratamiento

Abstract

Introduction: Epilepsy in the pediatric population is an entity that mostly affects underdeveloped countries. In Ecuador, hospital admissions due to poor control are increasing and the main cause is poor adherence to antiepileptic treatment. **Objective:** To demonstrate the incidence of nonadherence to the antiepileptic regimen and determine the factors that contributes to it. **Materials and methods:** A cross-sectional study was conducted in which 119 patients were included with ages between 6 months and 17 years. The parents or legal guardians were questioned regarding the degree of adherence to antiepileptic treatment using the Morisky questionnaire. A logistic regression model was used to measure the strength of association between variables. **Results:** An incidence of non-adherence to antiepileptic treatment of 36.97% was found. The significantly associated variables were the mother's schooling ($x^2=11.83$, $IC= 10.13 - 13.53$, $p=0.018$), previous medical information ($x^2=9.35$, $IC= 7.95 - 10.75$, $p=0.02$) and the failure to obtain medication due to lack of money ($x^2=5.98$, $IC= 5.29 - 6.67$, $p=0.01$). **Conclusion:** The incidence of nonadherence in this study was high; control over sociodemographic factors and related to treatment can have a great impact on these patients.

Keywords: epilepsy, pediatrics, adherence, treatment.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 1, 2019

Introducción

La epilepsia, una enfermedad caracterizada por convulsiones recurrentes no provocadas, actualmente afecta a más de 50 millones de personas alrededor del mundo; la mayoría en países en vías de desarrollo.¹ En Ecuador, en el 2016 se reportaron 311 ingresos de población pediátrica con mal control de la epilepsia, con una mortalidad de 3 por cada 100 egresos.² La administración de fármacos

antiepilépticos a largo plazo sigue siendo pilar fundamental en el tratamiento para la epilepsia, ya que logran eliminar o reducir la frecuencia de las convulsiones hasta en un 67% de pacientes. A pesar de esto, muchas personas con epilepsia no toman sus medicamentos de manera apropiada.³ La adherencia a la medicación se refiere al grado en el cual el comportamiento de un paciente corres-

¹Carrera de Medicina, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

²Servicio de Neurología, Hospital Roberto Gilbert Elizalde, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia:

Joyce Meza Venegas

Brisas del Río- Mz L5- V 76. Guayaquil, Ecuador

E-mail: joyce_amv@hotmail.com

ponde a las recomendaciones hechas por un profesional de la salud.⁴ La no adherencia, por lo contrario, es un problema mayor que puede surgir por una falla inicial en la adquisición de los medicamentos prescritos, discontinuar la medicación antes de que el tratamiento haya sido completado, el no estar de acuerdo con las recomendaciones dadas por el profesional de la salud, tomar más o menos de la medicación prescrita y tomar los fármacos en la frecuencia incorrecta.^{4,5}

Las consecuencias de la pobre adherencia a la medicación antiepiléptica son el mal control de las convulsiones, aumento de la morbimortalidad, hospitalización prolongada, empeoramiento del pronóstico del paciente, mala calidad de vida y aumento en los costos de cuidado de la salud. La no adherencia a los antiepilépticos también lleva a un aumento de la carga de los servicios de emergencia y hospitalización y además afecta socialmente, económicamente y psicológicamente a los miembros de la familia del paciente con epilepsia.⁶ Se estima que esta es muy frecuente entre los pacientes epilépticos, alrededor del 30%.⁷ Sigue sin dilucidarse si la no adherencia en los niños tiene consecuencias similares ya que es fundamentalmente diferente, influyendo el involucramiento de los padres, hermanos o tutores legales, además de los procesos del desarrollo como lo es la pubertad.³ Más aún, en Latinoamérica no existen estudios referentes a la adherencia al tratamiento antiepiléptico en población pediátrica. El delinear la naturaleza dinámica de los patrones de la no adherencia en niños así como sus predictores asociados precede a la evaluación de si las consecuencias de la no adherencia en niños son similares a las del adulto.⁸ La no adherencia “voluntaria” se define a aquella en la cual los padres han decidido que sus hijos no deberían tomar drogas antiepilépticas basados en argumentos razonables. Las razones potenciales citadas en la literatura incluyen negación que el niño tiene epilepsia, el hecho que se encuentre sin convulsiones, creer que el riesgo de drogas antiepilépticas es mayor que aquel de las convulsiones, el miedo a efectos adversos intolerables o tener dificultades económicas.^{3,5}

Los niños con epilepsia de reciente inicio y sus cuidadores pueden ser muy adherentes inicialmente, pero la adherencia puede cambiar si las convulsiones están bajo control. Sin embargo, el olvido es la barrera primaria para la adherencia a tratamiento en varias poblaciones pediátricas, incluyendo epilepsia pediátrica. Además, en contraste con otras enfermedades, aún falta identificar el umbral deseado para adherencia en epilepsia pediátrica.^{3,6}

Métodos

Se realizó un estudio transversal. Los datos fueron recolectados a través de entrevistas a los padres de 119 pacientes que fueron atendidos en consulta externa del

Hospital Roberto Gilbert Elizalde desde octubre hasta diciembre del 2014 y de la revisión de las historias clínicas usando un cuestionario que fue estructurado y probado previamente para este estudio. Los datos clínicos neurológicos fueron obtenidos durante las consultas subsecuentes en neurología pediátrica. La primera parte del cuestionario correspondió a datos sociodemográficos de los padres como edad, escolaridad, recursos económicos, posesión o no de seguro médico y la falta o no de información respecto al tratamiento antiepiléptico. En cuanto a la variable recursos económicos, se designaron valores del 1 al 5 para categorizarla; 1 sin trabajo, 2 trabajo informal, 3 sueldo básico, 4 mayor al sueldo básico y 5 menor al sueldo básico. Asimismo, constaron datos referentes a los pacientes como antecedentes patológicos personales y familiares, el tiempo desde el inicio de tratamiento, tipo de crisis según la clasificación del ILAE 1989,⁹ número de pastillas al día, número de tomas al día, edad de inicio de la epilepsia, frecuencia de crisis y etiología de la enfermedad. La no adherencia a los antiepilépticos fue medida por la Escala de Morisky de Adherencia a la Medicación (MMAS por sus siglas en inglés). Los primeros siete ítems son de respuesta dicotómica (sí o no) y el último ítem es de respuesta de cinco puntos en la escala de Likert. Posteriormente, se clasificó a los participantes en adherencia alta si el puntaje de la escala era ocho, adherencia promedio con un puntaje entre seis y siete y con pobre adherencia al tener un puntaje menor a seis (Anexo 1).

Los datos fueron ingresados a Microsoft Excel 2016 para análisis. Se utilizó estadística descriptiva para describir los datos. Se aplicó un modelo de regresión multivariable para comprobar la asociación entre las covariables y la variable dependiente. Se usó la prueba de chi cuadrado con intervalo de confianza del 95% para demostrar la fuerza de asociación entre variables. El valor $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Para la participación en el estudio, se les aseguró verbalmente a los padres de los pacientes que si se negasen a participar ni el cuidado ni la dignidad de sus hijos se verían afectadas ya que no existía relación entre la participación y el resultado o mejoría en la salud o el tratamiento. Asimismo, el consentimiento informado fue obtenido de manera verbal.

Resultados

Ingresaron al estudio 119 pacientes de los cuales 47 (39,5%) fueron mujeres y 72 (60,5%), hombres. El rango de edad más frecuente fue entre 5 y 9 años (36,98%). En cuanto a la variable edad de la madre y del padre, la mayoría se encontró en una edad entre 30 y 39 años con un 41,18 y 44,54% respectivamente. Por otro lado, el grado de escolaridad más frecuente de los padres de los niños epilépticos fue la primaria con un 37,82% en madres y

43,70% en padres. La mayoría de niños (77,31%) poseían seguro de salud. Un 55,46% de padres tenían un ingreso mensual equivalente al sueldo básico (\$340).

Respecto a si los padres habían recibido información médica previa acerca de la importancia del cumplimiento del tratamiento, un 48,74% indicó “siempre” y un 15,97% “nunca” (Tabla 1).

El 71,43% de niños tomaban solo un fármaco anti-epiléptico al día aunque la mayoría (52,10%) lo hacía tres veces al día. Una gran parte de los pacientes pediátricos de este estudio padecía epilepsia no controlada (72,27%), es decir, con ≥ 1 crisis al año. De éstos, un 54,62% había tenido su última crisis hace menos de seis meses (54,62%).

En este estudio la incidencia de no adherencia, considerándose a la categoría “pobre adherencia” al tratamiento antiepiléptico en pacientes pediátricos, fue de 36,97%. (Tabla 2)

Un 69,75% de padres de los niños epilépticos admitió dejarles de dar la medicación a sus hijos por falta de dinero.

Discusión

La no adherencia al tratamiento es una de las razones para la falla en el tratamiento farmacológico y para el mal control de las convulsiones. La incidencia de no adherencia, considerándose la categoría “pobre adherencia”, fue de 36,97%. Este hallazgo es similar a estudios realizados en Etiopía 37.8% Carolina del Norte 39%, Finlandia 34% y Reino Unido 36.4%.^{10,11,12} Sin embargo, el hallazgo de este estudio fue menor que los realizados en Brasil, Nigeria y Palestina, los cuales fueron 66.2%, 67.4%, y 64% respectivamente.^{13,14,15} Esto puede explicarse por la diferencia en el tratamiento antiepiléptico, al ser en su mayoría politerapia en estos últimos países. Los niños cuyas madres tenían escolaridad primaria fueron menos adherentes que aquellos cuyas madres tenían escolaridad secundaria o superior, de manera que se encontró que esta variable estadísticamente significativa ($\chi^2=11.83$, IC= 10.13 – 13.53, $p=0.018$). Asimismo, los niños a cuyos padres no se les había provisto una correcta información médica previa acerca de la importancia del cumplimiento del tratamiento fueron notablemente menos adherentes que a aquellos a los que sí ($\chi^2= 9.35$, IC= 7.95 – 10.75, $p=0.02$). Esto se podría explicar porque los pacientes, o en este caso los padres de los pacientes epilépticos, dejan de tomar la medicación por control de la enfermedad o por presentar efectos adversos en caso de no tener una noción de la condición de sus vástagos y la necesidad de tener una correcta adherencia al tratamiento. Este resultado es consistente con un estudio realizado en Kenia.¹⁶ Los individuos a quienes no se les proveía información acerca de su enfermedad, la duración del tratamiento y los efectos adversos de los fármacos fueron 2.2 veces menos adherentes que aquellos con conocimiento al respecto.

Tabla 1. Resultados de las variables sociodemográficas de los padres de los pacientes pediátricos

Características Sociodemográficas	Frecuencia	Porcentaje	
Edad	0 – 4	35	29,41
	5 – 9	44	36,98
	10 – 14	30	25,21
	> 15	10	8,4
Sexo	Mujeres	47	39,5
	Hombres	72	60,5
Edad de la madre	<20	6	5,04
	20 - 29	35	29,41
	30 – 39	49	41,18
	40 – 49	24	20,17
	>50	5	4,20
Edad del padre	20 – 29	21	17,65
	30 – 39	53	44,54
	40 – 49	35	29,41
	50 - 59	10	8,40
Escolaridad de la madre	Analfabeto	3	2,52
	Primaria	54	45,38
	Secundaria	45	37,82
	Técnico	4	3,36
	Superior	13	10,92
Escolaridad del padre	Analfabeto	3	2,52
	Primaria	52	43,70
	Secundaria	48	40,34
	Técnico	1	0,84
	Superior	15	12,61
Seguro de Salud	Si	92	77,31
	No	27	22,69
Recursos Económicos	1	4	3,36
	2	18	15,13
	3	66	55,46
	4	25	21,01
	5	6	5,04

Tabla 2. Resultados de la escala de adherencia a la medicación de Morisky.

Morisky	Frecuencia	Porcentaje
Bajo	44	36.97
Moderado	44	36.97
Alto	31	26.05
Total	119	100

Por otro lado, no se encontró una asociación significativa entre la posesión de seguro de salud y la no adherencia al tratamiento antiepiléptico ($\chi^2=0.002$, IC: -0.68 – 0.69, $p=0.98$). Sin embargo, sí se demostró una asociación con la suspensión de la medicación por falta de dinero ($\chi^2=5.98$, IC= 5.29 – 6.67, $p=0.01$), que luego se corroboró con el modelo de regresión multivariable en el cual el odds ratio ajustado ($\chi^2= 0.58$, IC: 0.5 – 0.66, $p=0.01$) determina una fuerte correlación. Esta discrepancia puede ser explicada porque el esquema antiepiléptico que cubre el seguro social difiere del requerido

por cada paciente, cuya naturaleza de la enfermedad varía. Además, otros gastos no son cubiertos como es el de traslado, hospedaje y alimentación.

Conclusiones

En este estudio se constató la alta incidencia de la no adherencia en población pediátrica, equivalente a un tercio del total de participantes. Las causas que la explican fueron la baja escolaridad de la madre, la falta de información médica previa y la falta de dinero para adquirir los medicamentos. Como es expuesto, resulta necesario como personal de salud, realizar modificaciones en cuanto a la información médica brindada con énfasis en la importancia de ajustarse al tratamiento anti-epiléptico; controlar factores sociodemográficos y relacionados al tratamiento pueden tener un gran impacto en estos pacientes vulnerables.

Referencias

1. Megiddo I, Colson A, Chisholm D, Dua T, Nandi A, and Laxminarayan R. Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model. *Official Journal of the International League Against Epilepsy* 2016.
2. Censos I. Camas y Egresos Hospitalarios [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Censos. 2018 Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios/>
3. Modi, A. Patterns of Nonadherence to Antiepileptic Drug Therapy in Children With Newly Diagnosed Epilepsy. *JAMA* 2011; 305(16), 1669.
4. López-Romero L, Romero-Guevara S, Parra D, Rojas-Sánchez L. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO: CONCEPTO Y MEDICIÓN. Hacia la promoción de la salud. 2016; 0121-7577(2462-8425):117-137.
5. Hugtenburg J, Vervloet M, van Dijk L, Timmers L, Elders. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions. *Patient Preference and Adherence*. Doverpress 2013; 675.
6. Jones R, Butler J, Thomas V, Peveler R, Prevett M. Adherence to treatment in patients with epilepsy: Associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure* 2006; 15(7):504-508.
7. Ferrari C, de Sousa R, Castro L. Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. *Seizure* 2013; 22(5):384-389.
8. Hesdorffer D. Outcome of Newly Diagnosed Epilepsy in Children: "Drugs Don't Work in Patients Who Don't [Always] Take Them". *Epilepsy Currents* 2015; 15(2):70-71.
9. Engel J. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Research* 2006; 70:5-10.
10. K. L. Davis, S. D. Candrilli, and H. M. Edin. Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia* 2008. 49(3):446-454.
11. S. C. E. Chapman, R. Horne, A. Chater, D. Hukins, and W. H. Smithson. Patients' perspectives on anti-epileptic medication: relationships between beliefs about medicines and adherence among patients with epilepsy in UK primary care. *Epilepsy and Behavior* 2014. 31:312-320.
12. H. Kyngas. Compliance with health regimens of adolescents with epilepsy. *Seizure* 2000. 9(8):598-604.
13. C. M. M. Ferrari, R. M. C. de Sousa, and L. H. M. Castro. Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. *Seizure* 2013. 22(5):384-389.
14. Ethiopian Central Statistics Agency and ICF International, Ethiopia Demographic and Health Survey 2011, CSA, Addis Ababa, Ethiopia, 2012.
15. L. Nakhutina, J. S. Gonzalez, S. A. Margolis, A. Spada, and A. Grant. Adherence to antiepileptic drugs and beliefs about medication among predominantly ethnic minority patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2011. 22(3):584-586.
16. Feksi A, Kaamugisha J, Sander J, Shorvon S, Gatiti S. Comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment programme in rural and semi-urban Kenya. *The Lancet*. 1991;337(8738):406-409.

Anexo 1. Escala de Morisky modificada

<p>You indicated that you are taking medication for your (identify health concern, such as "high blood pressure"). Individuals have identified several issues regarding their medication-taking behavior and we are interested in your experiences. There is no right or wrong answer. Please answer each question based on your personal experience with your [health concern] medication. Interviewers may self identify regarding difficulties they may experience concerning medication-taking behavior.</p>		
(Please circle the correct number)		
	No=0	Yes=1
1. Do you sometimes forget to take your [health concern] pills?		
2. People sometimes miss taking their medications for reasons other than forgetting. Thinking over the past two weeks, were there any days when you did not take your [health concern] medicine?		
3. Have you ever cut back or stopped taking your medication without telling your doctor, because you felt worse when you took it?		
4. When you travel or leave home, do you sometimes forget to bring along your [health concern] medication?		
5. Did you take your [health concern] medicine yesterday?		
6. When you feel like your [health concern] is under control, do you sometimes stop taking your medicine?		
7. Taking medication everyday is a real inconvenience for some people. Do you ever feel hassled about sticking to your blood pressure treatment plan?		
<p>8. How often do you have difficulty remembering to take all your medications? (Please circle the correct number)</p> <p>Never/Rarely.....0</p> <p>Once in a while.....1</p> <p>Sometimes.....2</p> <p>Usually.....3</p> <p>All the time.....4</p>		

Fuente: Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward H. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure for Hypertension Control. Journal of Clinical Hypertension 2008; 10(5):348-354

Frecuencia de Casos Juveniles con Enfermedad de Huntington en Población Mexicana.

Frequency Of Juvenile Huntington's Disease In A Mexican Population.

Victoria Perez-González,^{1,2} Eric De la Cruz-Estrada,¹ Amin Cervantes-Arriaga,² Mayela Rodriguez-Violante²

Resumen

Objetivo. El propósito de este estudio es determinar la prevalencia de casos juveniles en una muestra de sujetos mexicanos con enfermedad de Huntington (EH) confirmada molecularmente. **Métodos.** Se incluyeron pacientes con inicio clínico antes de los 21 años de edad que acudieron a la clínica de trastornos del movimiento del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. La información demográfica y clínica se obtuvo de la revisión de expedientes. **Resultados.** Se revisaron un total de 198 casos de pacientes con diagnóstico de EH, de los cuales el 6.5% (n=13) correspondió a formas juveniles. La media de edad para el inicio de síntomas fue de 17.8 ± 3.9 años. La puntuación media del UHDRS-motor fue de 46.2 ± 17.4 puntos. El síntoma motor predominante fue corea en el 53.8% de los casos. El 84.6% de los afectados presentó al menos una alteración neuropsiquiátrica. **Conclusión.** Se detectó que el fenotipo motor de estos pacientes fue predominantemente corea, contrario a lo reportado mundialmente hasta ahora, es decir, nuestro grupo presentó clínica motora atípica de EHJ.

Palabras clave: enfermedad de Huntington; corea; México; juvenil; Westphal.

Abstract

Objective. The purpose of this study is to know the prevalence of juvenile cases in a sample of mexican subjects with confirmed Huntington Disease (HD). **Methods.** Patients with clinical debut before 21 years of age were included who attended at movement disorders clinic of the National Institute of Neurology and Neurosurgery. The demographic and clinical information was obtained from the review of files. **Results.** A total of 198 cases of patients diagnosed with HD were reviewed, of which 6.5% (n = .13) corresponded to juvenile forms. The mean age for the onset of symptoms was 17.8 ± 3.9 years. The mean score of the UHDRS-motor was 46.2 ± 17.4 points. The predominant motor symptom was chorea in (53.8%) of the cases. 84.6% of those affected presented at least one neuropsychiatric disorder. **Conclusion.** It was detected that the dominant motor phenotype of these patients was chorea compared to the world reports until now, accordingly to that, our group of juvenile HD shows atypical motor clinical.

Keywords: Huntington disease; chorea; Mexico; juvenile; Westphal.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 1, 2019

Introducción

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa rara con herencia autosómica dominante, cuenta con una prevalencia de 5-10 personas afectadas por 100,000 en la población caucásica.¹ Se estima que en el 2017 existían 8,000 pacientes con enfermedad de Huntington en México.² Clínicamente la enfermedad se caracteriza por síntomas motores, psiquiátricos y cognitivos. La EH es causada por una repetición anormal del triplete CAG que codifica para el ami-

noácido glutamina. El número normal de repetidos es de hasta 26 repeticiones; un número de repetidos mayor o igual a 27 se considera anormal. Lo anterior conlleva a una sobreexpresión de glutamina la cual conlleva a una alteración de la proteína huntingtina ubicada en el cromosoma 4p. La presencia de más de 40 repetidos CAG establece el diagnóstico de EH definitiva.

La EH se puede presentar en cualquier momento de la vida, sin embargo, esta patología usualmente se mani-

¹Facultad de Medicina, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

²Clínica de Trastornos del Movimiento, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Correspondencia:

Ana Victoria Pérez González

Clínica de trastornos del movimiento, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez", Insurgentes sur 3877, Col. La Fama, Tlalpan, 14269, CDMX, México.

E-mail: victoriapergonmx@gmail.com

fiesta en la edad adulta (30 a 40 años de edad). Se ha establecido que menos del 10% de estos enfermos presentarán la enfermedad antes de los 21 años de edad, a estos se le conoce como enfermedad de Huntington juvenil (EHJ)^{4,5}. Por otra parte, si los síntomas se presentan antes de los 10 años de edad se denomina de inicio infantil⁴. La mayoría de los casos con EHJ manifestarán una clínica caracterizada por cuadro de rigidez y acinesia conocido como variante Westphal, esto a diferencia de los pacientes con edad de inicio habitual quienes cursan predominantemente con corea.

Las publicaciones de casos juveniles e infantiles, es escasa en la población mundial, y México no es la excepción. Los estudios publicados en población mexicana disponibles a la fecha no están dirigidos a determinar la prevalencia y/o clínica de los casos juveniles^{6,7,8,9}. El propósito de este estudio es conocer la prevalencia de casos juveniles en una muestra de sujetos con EH confirmada y presentar sus principales características clínicas.

Método

Se trata de un estudio transversal, en el cual se incluyeron pacientes con diagnóstico molecular de EH que acudieron a la clínica de trastornos del movimiento del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Se revisaron un total de 198 registros de pacientes con EH atendidos entre enero de 2011 y diciembre de 2018. Se identificó a aquellos con inicio de síntomas motores antes de los 21 años de edad. Se llevó a cabo la recolección de los siguientes datos: antecedentes heredo-familiares, personales patológicos y no patológicos, así como historial de la EH incluyendo edad, género, síntomas motores (disonía, rigidez, acinesia, y mioclonías) y tratamiento. Asimismo, se recolectó la presencia y frecuencia de severidad cognitiva, y síntomas psiquiátricos, estos últimos como depresión, ideación suicida, ansiedad, agresividad, y psicosis.

Adicionalmente se recolectó la puntuación de la Escala Unificada de la Enfermedad de Huntington: parte motora (UHDRS-motor), número de repetidos en el alelo mutado, y hallazgos de resonancia magnética. De estos instrumentos mencionados tenemos el UHDRS-motor donde se examinan aspectos motores, este contiene 31 ítems, con una escala del 0 al 4: 0 normal (sin anomalías motoras); 1 anomalías motoras no específicas; 2 anomalías motoras que pueden ser signos de EH (50–89% de confianza); 3 anomalías motoras que pueden ser signos probables de EH. (90–98% de confianza); 4 anomalías motoras que son signos inequívocos de EH, con base a lo anterior el puntaje máximo para esta prueba es de 124 puntos. Los estudios de resonancia magnética (RM) de encéfalo (T1, T2 Flair) se realizaron en un equipo de 1.5 teslas.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética local y todos los participantes, o en su caso los tutores legales, otorgaron su consentimiento informado por escrito.

Resultados

Del total de 198 pacientes con EH, el 6.5% correspondieron a EHJ.

Características demográficas

Se incluyeron 12 pacientes con inicio juvenil, y un paciente de inicio en la niñez (8 años). Seis (46.2%) de ellos correspondieron al género femenino, y siete (53.8%) al masculino. El rango de edad de inicio de 8 a 21 años, con una media de 17.8 ± 3.9 y (mediana de 20). El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 12 ± 3.9 años.

La manifestación clínica inicial fue sintomatología psiquiátrica en el 53.8%; el 38.4% inicio con sintomatología motora y solo un 7.6% (n=1) con alteraciones cognitivas.

Características genéticas

Respecto a herencia; el 69.2% (n= 9) presentó herencia paterna y el 30.7% por herencia materna (n=4).

El rango de número de repetidos de CAG fue de 52 a 73, con una media de 59.9 ± 6.7 .

Características clínicas

Los datos demográficos, clínicos y genéticos de los sujetos afectados se resumen en la Tabla 1.

El 53.8% (n=7) presentó corea como síntoma motor predominante; por otra parte, el 38.4% (n=5) manifestó cuadro rígido acinético. Se reportaron otros síntomas motores durante la progresión tales como distonía encontrado en un 38.4% (n=5), temblor en el 23% (n=3), y un paciente con mioclonías. La puntuación del UHDRS-motor con un puntaje mínimo de 28, y máximo de 83 puntos, con una media de 46.2 ± 17.4 , y mediana de 40.

Alteraciones neuropsiquiátricas

El 84.6% de los casos presentaron alguna alteración neuropsiquiátrica. La afección psiquiátrica más prevalente fue depresión (69.2%) destacando ideación o intento de suicidio en el 30.7% de los mismos. Otras alteraciones reportadas fueron agresividad en el 23%, ansiedad en un 15.3%, y psicosis en el 7.6%.

Deterioro cognitivo

Todos los pacientes presentaron algún grado de deterioro cognitivo, se encontró deterioro cognitivo leve en el 9% de los casos, moderado en el 63.6%, y severo en el 27.2%. En todos los casos se reportaron alteraciones en funciones ejecutivas de moderadas a severas; mientras que en solo dos pacientes se registró afección en procesos prácticos y gnósticos.

Tabla 1. Datos demográficos, clínicos y genéticos de los casos de enfermedad de Huntington juvenil.

#	Género	Transmisión	Edad inicio de síntomas	Tipo de inicio de síntomas	Síntoma de Inicio de cuadro motor	UHDRS1	Años de evolución	Repetidos CAG5
1	M2	Madre	20	Psiquiátrico	Corea	47	10	24/52
2	F3	Padre	21	Psiquiátrico	Corea	40	8	17/52
3	M	Madre	20	Motor	Corea	35	9	19/62
4	M	Padre	8	Cognitivo	Westphal	28	21	19/73
5	F	Madre	20	Motor	Corea	32	10	25/56
6	M	Padre	15	Psiquiátrico	Westphal	ND4	20	17/61
7	M	Padre	20	Psiquiátrico	Distonía	83	10	29/67
8	F	Padre	21	Psiquiátrico	Corea	31	12	18/54
9	F	Padre	21	Motor	Corea	66	9	16/60
10	F	Padre	16	Motor	Westphal	ND4	9	18/53
11	F	Padre	12	Psiquiátrico	Westphal	ND4	12	29/70
12	M	Padre	21	Psiquiátrico	Corea	ND4	14	19/55
13	M	Madre	17	Motor	Westphal	54	12	18/64

1 escala unificada para la enfermedad de Huntington (UHDRS).

2 masculino (M).

3 femenino (F).

4 no disponible (ND).

5 tripletes de aminoácidos: citosina, adenina, guanina (CAG).

Estudios de Imagen

El estudio de neuroimagen reportó mayor frecuencia de atrofia severa con 38.4%, en un 23% moderada, y en 23% leve. En 15.3% de casos se reporta imagen sin alteraciones. En la figura 1 se muestra estudio de imagen de paciente que corresponde al caso infantil.

Terapéutica

El tratamiento recibido para las alteraciones motoras fue olanzapina en el 30.7% (n=4), amantadina en el 23% (n= 3), haloperidol en el 23% (n=3), clonazepam en el 23% (n=3), biperideno en el 7.6% (n=1), pramipexol en el 7.6% (n=1) y, levodopa en el 15.4% (n=2).

Con relación al tratamiento indicado para síntomas psiquiátricos, el 30.7% (n=4) de los pacientes recibió tratamiento con fluoxetina, el 30.7% (n=4) con valproato de magnesio, 7.6% (n=1) recibió escitalopram, y el 7.6% mirtazapina.

Discusión

Fue en 1872 cuando George Huntington describe por primera vez a la enfermedad de Huntington, describiendo sobre la edad de presentación que "la tercera peculiaridad de la enfermedad es su aparición, al menos como una enfermedad grave, solo en la vida adulta. No conozco un solo caso que haya mostrado signos marcados de corea antes de los treinta o cuarenta años"¹⁰

En retrospectiva, la publicación inicial de estos casos singulares de EH comenzó como reporte de casos, pero en la actualidad se ha reconocido su relevancia y han tomado lugar las publicaciones descriptivas en poblaciones específicas!¹¹

No existen a la fecha descripciones clínicas de pacientes mexicanos con EHJ. Alonso y colaboradores⁶ publicaron sobre las características genéticas de casos con EH en México; de la muestra recabada se obtuvo que el 8.5% correspondían a casos con EHJ. Sin embargo, dicho estudio no presentó datos clínicos motores, psiquiátricos o cognitivos de la muestra.

La literatura internacional reporta que al menos el diez por ciento de las personas con la EH desarrollan síntomas antes de los 21 años y más del 90% de los mismos ha heredado la enfermedad por vía paterna.^{12,13,14} En el presente estudio el 6.5% de casos correspondió a EHJ y la mayoría de ellos con herencia paterna. Para el caso de Huntington infantil, a nivel mundial se ha reportado una incidencia de entre el 0.5% a 2% de los pacientes con EH.^{15,16,17} En el presente estudio se tuvo únicamente un paciente con inicio infantil (0.5%).

En Grecia,¹⁸ Panas y cols estudiaron un total de 248 casos con EH, de estos siete fueron casos juveniles en los que se reportaron edad y repetidos CAG. La edad media de inicio de síntomas fue de 16.6 ± 1.9 años y la media de repetidos CAG de 55.6 ± 5.6 (rango 48–62). Lo cual es similar a nuestra población de estudio.

En concordancia con los hallazgos encontrados por otros autores.^{19,20,21,22} Los síntomas más frecuentes de aparición de la enfermedad incluyen alteraciones cognitivas y del comportamiento.

En el estudio aquí presentado la manifestación motora dominante fue corea en la mayoría de los casos (53.8%). Contrario a lo documentado en la literatura donde la sintomatología motora de los pacientes con EHJ es muy diferente al de inicio adulto, este cuadro de apari-

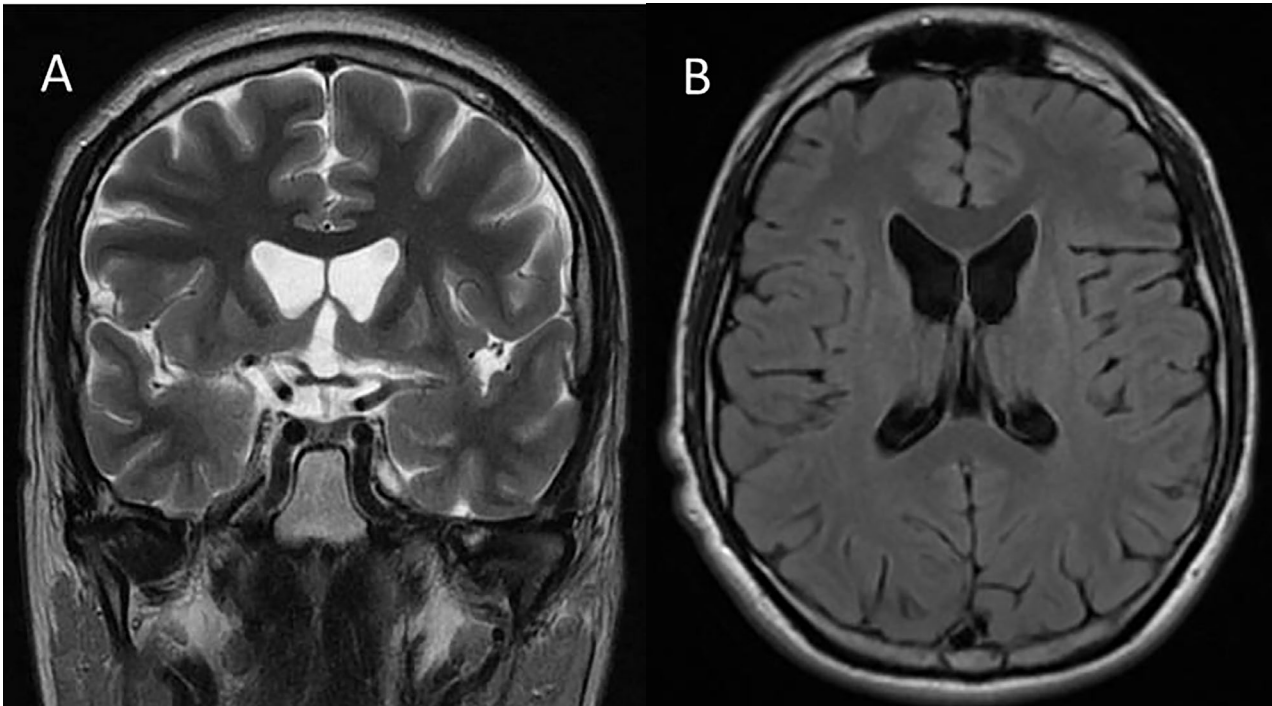


Figura 1. Estudios de resonancia magnética de encéfalo (RM) de paciente a los 16 años, que debutó con síntomas de la enfermedad a los 8 años. A) corte coronal ponderación en T2. B) corte axial ponderal T2 flair; en los cuáles se observa atrofia severa de caudados.

ción temprana en particular incluye rigidez, bradicinesia, distonía, parkinsonismo e incluso epilepsia de difícil control, y es poco común encontrar corea.^{23,24} Un reporte realizado en población de los Países Bajos²⁵ donde se reportaron 53 casos juveniles, corroboró el predominio de clínica de rigidez sobre la corea (60.3% versus 39.6%). Otros estudios como el realizado en Argentina,²⁶ con una descripción de 14 casos, reportaron que el 85.7% de los sujetos con EHJ mostraron en tan solo el 25% (n=3) predominó la corea como manifestación dominante en el cuadro clínico motor de estos pacientes. El sustrato patológico del porqué este cuadro rígido-acinético predomina sobre la corea ha sido atribuido al daño severo en el globo pálido o áreas periventriculares del núcleo caudado²⁷ en comparación a otras estructuras. Sin embargo, no se excluye la posibilidad de daño en otros sitios con variaciones en los niveles de neurotransmisores que conduzcan a la predominancia de corea u otro síntoma motor sobre la variante Westphal. Otra posible explicación de la predominancia de un fenotipo no habitual en los pacientes aquí reportados, pudiera ser la edad, ya que los pacientes que predominaron con corea iniciaron a los 20 y 21 años de edad, a diferencia de los casos más tempranos en quienes predominó la variante Westphal.

Por otra parte, se ha reportado que la demencia es más prominente en este grupo de edad y presenta una rápida progresión que resulta en un deterioro mental temprano y severo.²⁸ Todos los pacientes de la muestra pre-

sentaron algún grado de deterioro cognitivo desde leve hasta demencia subcortical, esto siendo consistente con lo reportado en otras poblaciones.^{19,29} Se requieren estudios de cohorte para evaluar adecuadamente esta progresión.

La imagen en EH de inicio en la edad adulta ha sido bien descrita, lo contrario ocurre en pacientes con EHJ. Ante esta limitante se han publicado diversos estudios tratando de ofrecer un apoyo al clínico. Vicent y cols²⁹ reportaron en seis pacientes de EHJ, todos presentaron atrofia de núcleos caudados. Asimismo, Gonzalez-Alegre y Afifi²² evidenciaron en 12 pacientes con EHJ la presencia de atrofia de caudados y putamen a los dos años de inicio de síntomas. Schapiro y cols³⁰ también mostraron atrofia de caudados en dos casos de variante Westphal. La mayoría de los pacientes en la serie presentada presentaron atrofia. Esta anomalía es similar no solo a lo ya reportado en casos juveniles, sino también a los hallazgos característicos de casos adultos con EH. En resumen, los casos EHJ presentan los mismos hallazgos en resonancia magnética estructural que otras variantes de EH por lo que su utilidad clínica es limitada.

La mayoría de nuestros pacientes recibían tratamiento para la sintomatología motora, seguido de antidepresivos. En un estudio realizado en Reino Unido³¹ se encontró diferencia en cuanto a la frecuencia de prescripción de estos pacientes en los cuales en dicho estudio mostraron mayor indicación para tratamiento antidepresivo que manejo para alteraciones motoras (66.6%, sobre 58.3%).

Tabla 1. Datos demográficos, clínicos y genéticos de los casos de enfermedad de Huntington juvenil.

Fuente	Período de inclusión	N. pacientes total	N. pacientes inicio juvenil/infantil	País	Prevalencia EHJ1 (%)
Morrison et al. (32)	1920-1991	101	10	Irlanda del norte	10
Almqvist et al. (33)	1993-2000	205	2	ND2	0.9
Siesling S, et al. (34)	ND2	2,787	65	Países bajos	2.3
Alonso M, et al. (6)	1973-2008	691	57	México	8.2
Mabel E, et al. (26)	2003-2013	71	14	Argentina	19.7
Panas M, et al. (18)	1995-2008	248	13	Grecia	5.24
Hayden M, et al. (17)	ND2	480	17	Sur de África	7.7
Gonzalez-Alegre, et al. (22)	1988-2002	ND	12	Estados Unidos	ND
(2019)	2011-2018	198	13	México	6.5

1 enfermedad de Huntington juvenil (EHJ)

2 no disponible (ND)

En la Tabla 2 se presentan las características principales de las publicaciones a nivel mundial referente a la frecuencia de EHJ en muestras de pacientes con EH. Solo un estudio reportó una prevalencia superior a lo esperado, esto puede deberse que en dicho estudio estuvo involucrado un servicio de neuropediatría.²⁶

El presente estudio tiene limitaciones importantes. La población seleccionada fue valorada y tratada en un centro de referencia de tercer nivel por lo que existe un sesgo inherente. Los datos fueron obtenidos del expediente clínico.

Conclusiones

La prevalencia de casos juveniles en una población mexicana fue de 6.5% y el fenotipo motor de estos pacientes fue corea en poco más de la mitad de los casos.

Todos los pacientes de la muestra presentaron deterioro cognitivo desde leve hasta demencia subcortical. Se requieren estudios de cohorte para poder valorar la progresión.

El 84.6% presentó anomalías en RM y todas ellas corresponden a características bien identificadas en el inicio adulto.

Nuestro trabajo provee un aporte adicional a lo publicado en México, e intenta sumarse a los trabajos ya realizados en otros centros a nivel mundial, con el fin de representar una perspectiva epidemiológica y descriptiva de una población particular de afectados.

Referencias

- Roos R. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:1-8.
- INNN. Enfermedad de Huntington. 14 de agosto de 2017: [Internet] [consultado 01/11/18]. Disponible en: <http://www.innn.salud.gob.mx/interna/medica/padecimientos/huntington.html>.
- Deng P, Torrest A, Pollock K, Dahlenburg H, Annett G, Nolta JA, et al. Clinical trial perspective for adult and juvenile Huntington's disease using genetically-engineered mesenchymal stem cells. *Neural Regen Res.* 2016;11(5):702-705.
- Quarrell O, O'Donovan KL, Bandmann O, Strong M. The prevalence of juvenile Huntington's disease: a review of the literature and meta-analysis. *PLoS Curr.* 2013;113:1913-1917.
- Faroud T, Gray J, Ivashina J, Conneally PM. Differences in duration of Huntington's disease based on age at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:52-56.
- Alonso M, Ochoa A, Boll M, Sosa A, Yescas P, López M, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Mexican Huntington's Disease Patients. *Mov Disord.* 2009;24(13):2012-2014.
- Alonso ME, Ochoa A, Sosa A, Rodríguez Y, Chávez M, Boll C, et al. Presymptomatic Diagnosis in Huntington's disease: The Mexican Experience. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2009;13(6):717-720.
- Alonso ME, Yescas P, Cisneros B, Martínez C, Silva G, Ochoa A, et al. Analysis of the (CAG)_n repeat causing Huntington's disease in a Mexican Population. *Clin Genet.* 1997;51:225-230.
- Boll M, Báez E, Ochoa A, Alonso M, et al. Análisis del deterioro cognoscitivo en pacientes con enfermedad de Huntington mediante las pruebas de la escala unificada (UHDRS). *Arch Neurocienc (Mex).* 2008;13(1):25-30.
- Huntington G. On chorea. *Adv Neurol.* 1973;1:33-35.
- Lyon JW. Chronic hereditary chorea. *Am Med Times.* 1863;7:289-290.
- Koutsis G, Karadima G, Kladi A. The challenge of juvenile Huntington disease: to test or not to test. *Neurology.* 2013;80:990-996.
- Nance MA, Myers RH. Juvenile onset huntington's disease—clinical and research perspectives. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2001;7:153-157.
- Telenius H, Kremer HP, Theilmann J, Andrew SE, Almqvist E, Anvret M, et al. Molecular analysis of juvenile Huntington disease: the major influence

- on (CAG)_n repeat length is the sex of the affected parent. *Hum Mol Genet.* 1993;2:1535–1540.
15. Rasmussen A, Macias R, Yescas P, Ochoa A, Davila G, Alonso E. Huntington Disease in Children: Genotype-Phenotype Correlation. *Neuropediatrics.* 2000;31:190-194.
 16. Hansotia P, Cleeland C, Chun R. Juvenile Huntington's chorea. *Neurology.* 1968;18:217-224.
 17. Haslam R, Curry B, Johns R. Infantile Huntington's disease. *Can J Neurol Sci.* 1983;10:200-203.
 18. Panas M, Karadima G, Vassos E, Kalfakis N, Kladi A, Christodoulou K, et al. Huntington's disease in Greece: the experience of 14 years. *Clin Genet.* 2011;80:586–590.
 19. Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF. Huntington's disease in children Division of Movement Disorders. En: Letort D, Gonzalez-Alegre P, Dulac O, Lassonde M, Sarnat H.B, Editors. *Handbook of Clinical Neurology: 3a ed. IA, USA: Elsevier B.V; 2013. p. 1913-1917.*
 20. Ribai P, Nguyen K, Hahn-Barma V, Gourfinkel-An I, Vidailhet M, Legout A, et al. Psychiatric and Cognitive Difficulties as Indicators of Juvenile Huntington Disease Onset in 29 Patients. *Arch Neurol.* 2007;64:813-819.
 21. Quarrell O, O'Donovan KL, Bandmann O, Strong M. The prevalence of Juvenile Huntington's disease: a review of the literature and meta-analysis. *PLoS Curr.* 2012;1:1-24.
 22. Gonzalez-Alegre P, Afifi A. Clinical Characteristics of Childhood-Onset (Juvenile) Huntington Disease: Report of 12 Patients and Review of the Literature. *J Child Neurol.* 2006;21:223–229.
 23. Becher M, Kotzuc J, Sharp A, Davies SW, Bates GP, Price DL, et al. Intranuclear neuronal inclusions in Huntington's disease and dentatorubral and pallidoluysian atrophy: correlation between the density of inclusions and IT15 CAG triplet repeat length. *Neurobiol Dis.* 1998;4:387–97.
 24. Foroud T, Gray J, Ivashina J, Conneally PM. Differences in duration of Huntington's disease based on age at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:52–56.
 25. Siesling S, Vegter-van der VM, Raymund A. Juvenile Huntington Disease in the Netherlands. *Pediatric Neurology.* 1997;17(1):37-43.
 26. Mabel E, Parisi V, Etcheverry J, et al. Juvenile Huntington disease in Argentina. *Arq Neuropsiquiat.* 2015;74(1):50-54.
 27. Donaldson I, Marsden C, Schneider S, Bhatia K. Huntington's disease. Huntington's disease. Donaldson I, Marsden C, Schneider S, Bhatia K. Marsden's book of movement disorder, New York: Oxford university press, 2012. p.755.
 28. Nance M y Myers R. Juvenile onset huntington's disease—clinical and research Perspectives. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2001;7:153–157.
 29. Ho V, Chuang S, Rovira M, Koo B. Juvenile Huntington Disease: CT and MR Features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16:1405–1412.
 30. Schapiro M, Cecil K, Doescher J, Kiefer AM, Jones BV. MR imaging and spectroscopy in juvenile Huntington disease. *Pediatr Radiol.* 2004;34:640–643.
 31. Douglas I, Evans S, Rawlins M, Smeeth L, Tabrizi SJ, Wexler NS. Juvenile Huntington's disease: a population-based study using the General Practice Research Database. *BMJ Open.* 2015;3:1-4.
 32. Morrison P, Johnston W, Nevin N. The epidemiology of Huntington's disease in Northern Ireland. *J Med Genet.* 1995;32:524-530.
 33. Almqvist E, Elterman D, MacLeod P, Hayden M, et al. High incidence rate and absent family histories in one quarter of patients newly diagnosed with Huntington disease in British Columbia. *Clin Genet.* 2001;60:198-205.
 34. Siesling S, Vegter-van der Vlis M, Raymund A. Juvenile Huntington Disease in the Netherlands. *Pediatric Neurology.* 1997;17(1):37-43.

Fibrinólisis Farmacológica en el Ictus Isquémico Agudo. Experiencia en un Hospital Terciario del Ecuador.

Pharmacological Thrombolysis In Ischemic Stroke. Experience In A Tertiary Hospital From Ecuador.

Claudio Scherle Matamoras,¹ Dannys Rivero Rodríguez,¹ Daniella Di Capua Sacoto,¹ Elena de los Ángeles Mullo Almache,² María José Santacruz Villalba,² Verónica Nuñez Cabezas,² Felipe Tohme Sussmann,² Nelson Maldonado Samaniego¹

Resumen

Introducción. La trombolisis farmacológica en el ictus isquémico se asocia a una mejor recuperación. **Objetivo.** Describir los resultados del tratamiento con r-Tpa regido por un protocolo y código ictus intrahospitalario durante un año de trabajo. **Métodos.** Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal en pacientes con infarto cerebral ingresados en la Unidad de Ictus, con seguimiento clínico hasta 3 meses después del alta hospitalaria. Las variables evaluadas se compararon entre dos grupos de pacientes, tratados o no. **Resultados.** Se estudiaron 107 pacientes: 16 (14,9 %) fueron trombolizados, 29 (27,1%) arribaron en periodo de ventana terapéutica y 76 (71%) llegaron después de las 4.5 horas. La edad promedio fue de 68,8 años y predominaron las mujeres. El mayor impacto de la trombolisis fue sobre la diferencia de puntaje entre la evaluación inicial y al alta en la escala del NIHSS. A los tres meses de evolución, el porcentaje de pacientes con discapacidad leve (Rankin 0-2) casi se igualó en los dos grupos. La mortalidad se incrementó a expensas de los pacientes con discapacidad más severa (Rankin 3-5). **Conclusiones.** El tratamiento con r-Tpa demuestra beneficios al alta hospitalaria. Se requiere de análisis posterior con mayor número de casos.

Palabras clave: Accidente cerebrovascular. Infarto cerebral. Terapia trombolítica. Fibrinólisis. Ecuador.

Abstract

Introduction. Pharmacological thrombolysis in ischemic stroke is associated with a better recovery. **Objective.** Describe the thrombolysis results after using r-Tpa applying an intrahospital stroke code, during one year. **Methods.** A prospective, longitudinal study was performed in patients with cerebral infarction admitted to the stroke unit, with clinical follow-up up to 3 months after hospital discharge. The variables evaluated were compared in two groups of patients (only one group received the treatment). **Results.** 107 patients were studied: 16 (14.9%) were thrombolized, 29 (27.1%) arrived in the therapeutic window period and 76 (71%) arrived after 4.5 hours. The average age was 68, 8 years and women predominated. The greatest impact of thrombolysis was on the difference in score between the initial assessment and the discharge on the NIHSS scale. At three months of evolution, the percentage of patients with mild disability (Rankin 0-2) was almost equal in the two groups. Mortality increased in patients with more severe disability (Rankin 3-5). **Conclusions.** Treatment with r-Tpa shows benefits at hospital discharge. Further analysis is required with a greater number of cases.

Keywords: Stroke. Cerebral infarction. Thrombolytic therapy, fibrinolysis. Ecuador.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 1, 2019

Introducción

Las enfermedades cerebrovasculares constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países.¹ Específicamente en el Ecuador, el ictus es una de las primeras causas de mortalidad desde 1975 y mantiene una tendencia en ascenso.² Según los resultados de la encuesta realizada por el INEC (Instituto Nacional de Estadística y Censo) en el 2011,

constituye la tercera causa de muerte precedida de la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, afecciones que suelen tener complicaciones vasculares.

Para conseguir disminuir el impacto del ictus isquémico, sobre la población y el sistema de salud, no solo es necesario realizar labores de prevención, sino que es imprescindible contar con opciones de tratamiento para

¹Universidad San Francisco de Quito USFQ

²Servicio de Neurología. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

Correspondencia

Dr. Claudio Enrique Scherle Matamoras.

Hospital de especialidades Eugenio Espejo. Servicio de Neurología.

Av. Gran Colombia. Quito 170136. Ecuador.

E-mail: cscherle62@gmail.com

la fase aguda. En este sentido, la aprobación del activador tisular del plasminógeno (r-Tpa), el desarrollo de las Unidades de Ictus (UI), los avances en los dispositivos para trombectomía, así como la posibilidad de beneficiar pacientes en un periodo de ventana mayor,³⁻⁶ han conseguido cambiar la actitud pasiva tradicional por una actitud activa ante el paciente cerebrovascular.

Para los profesionales de la medicina la implementación de la trombolisis supone un reto. De un lado, es imprescindible asegurar el acceso en el menor tiempo posible a los centros hospitalarios que disponen de los recursos y la organización necesaria; del otro, garantizar la equidad en la disponibilidad del fármaco, de manera que se oferte tanto en centros públicos como privados. Todo ello requiere del desarrollo de un programa de atención al ictus que implique los diferentes niveles de la atención médica y la elaboración de una guía y protocolos de tratamiento locales.

En Latinoamérica son escasas las publicaciones referentes a la experiencia y beneficio de la implementación de la fibrinólisis con r-Tpa.⁷⁻¹⁰ En particular, en el Ecuador solo tenemos referencia del estudio realizado por García-Santibañez R y cols, en el hospital Teodoro Maldonado, con el fin de conocer la proporción de pacientes con ictus isquémico agudo que podrían ser candidatos para fibrinólisis.¹¹

El objetivo de este estudio es describir los resultados y la evolución de los pacientes tratados con r-Tpa durante un año de trabajo, rigidos por un protocolo y código ictus intrahospitalario.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, en los pacientes con diagnóstico de ictus isquémico que ingresaron en la UI, en el periodo comprendido entre noviembre de 2016 a noviembre de 2017, con seguimiento clínico hasta 3 meses posterior al alta hospitalaria. Esta unidad recibe pacientes con diagnóstico de ictus, principalmente no afiliados a seguro privado o social, que llegan a emergencias o son remitidos desde otros centros hospitalarios de nivel secundario, subcentros de salud o casas de salud privada, de la provincia de Pichincha u otra.

La selección de pacientes para la trombolisis endovenosa se realizó siguiendo los criterios del estudio del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS),³ considerando las conclusiones del estudio ECASS III que demostró la utilidad del r-Tpa dentro de las 4,5 h del inicio de las manifestaciones neurológicas.¹² Se incluyen en el análisis de este trabajo los pacientes mayores de 16 años de ambos sexos, con diagnóstico clínico-radiológico de ictus isquémico en fase aguda que fueron internados en la UI. Fueron excluidos los enfermos con diagnóstico de ataque transitorio de isquemia, hemorragia intracraneal, trombosis venosa cerebral y otras condiciones que pudieran simular un ictus.

La estimación del grado de compromiso neurológico en el momento del ingreso se estableció aplicando la escala del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, "National Institutes of Health Stroke Scale" (NIHSS).¹³ En todos los pacientes se realizó una tomografía axial computada de cráneo (TC) sin la administración de contraste intravenoso, al arribar al departamento de emergencias y a las 24 horas, para excluir complicaciones hemorrágicas. En los casos en que fue necesario (ictus del despertar o no se conocía con exactitud la hora de inicio de las manifestaciones) se realizó un estudio de imagen por resonancia magnética con técnicas de Flair y difusión para determinar si aún existía área de penumbra.¹⁴

El tiempo síntoma puerta se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la llegada del paciente al departamento de emergencias del hospital. Tomando en cuenta que el límite aprobado para la trombolisis es de 4,5 horas,^{12,15} los pacientes se estratificaron en tres grupos:

- **Grupo 1:** pacientes que llegan con menos de 4,5 horas del inicio de los síntomas y son trombolizados.
- **Grupo 2:** pacientes que llegan con menos de 4,5 horas del inicio de los síntomas y no son trombolizados.
- **Grupo 3:** pacientes que se reciben en emergencias con más de 4,5 horas de iniciadas las manifestaciones.

Todos los enfermos luego de la recepción en emergencias fueron recibidos en la UI; en el caso de los pacientes trombolizados si su estado clínico lo requería fueron trasladados a la unidad de cuidados intensivos. El r-Tpa fue administrado a una dosis de 0,9 mg/kg, siguiendo las pautas de la Asociación Americana del Corazón "American Heart Association."^{3,12}

Los grupos diseñados se compararon en relación con las siguientes variables: edad, sexo, lugar de procedencia, antecedentes patológicos, resultado de la escala del NIHSS al llegar y al alta médica, tensión arterial sistólica (TAS) y media (TAM) en el momento del ingreso, etiología de acuerdo con la clasificación del TOAST,¹⁶ topografía del infarto según la clasificación de Oxfordshire,¹⁷ permanencia en la UI y estancia hospitalaria total. El análisis de la mortalidad y el grado de discapacidad al alta y a los 3 meses de evolución se realizó agrupando los enfermos en dos grupos, si fueron tratados o no con el r-Tpa y considerando el resultado de la escala de Rankin¹⁸; valores entre 0 y 2 puntos como afectados de forma leve, con afectación intensa a los que tenían entre 3-5 y fallecido si el Rankin era 6. La estimación del grado de discapacidad a los tres meses de evolución, se determinó en la consulta externa o a través de una entrevista con un familiar cercano, llamando al domicilio del paciente.

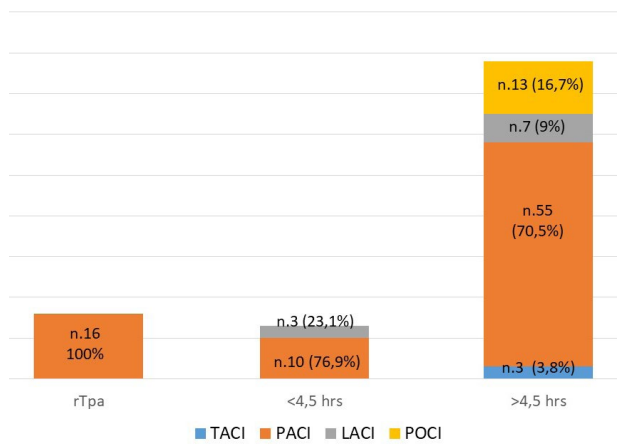


Figura 1. Resultado de la clasificación de Oxfordshire según grupos (n.107 pac). TACI, infarto total del territorio carotideo. PACI, infarto parcial del territorio carotideo. LACI, infarto Lacunar. POCI, infarto de la circulación posterior.

Los datos se recogieron de forma prospectiva en la base de datos diseñada en Excel 2016. Se describieron las frecuencias absoluta y relativa, la media, la desviación estándar de las variables consideradas. Para el análisis estadístico se empleó el test de ANOVA de una vía. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con el programa SPSS (v. 20.0), los valores de $p < 0,05$ se consideraron como significativos.

El estudio se realizó con el consentimiento de la comisión de investigación y ética del hospital. Se garantizó en todo momento la confidencialidad de los datos individuales de cada enfermo y solamente se presentan resultados colectivos.

Resultados

Durante el periodo de análisis se recibieron en emergencias 108 pacientes en los que se diagnosticó un ictus isquémico y no requirieron de atención en la unidad de cuidados intensivos. Se internaron en la UI un total de 107, de ellos 76 (71%) arribaron al hospital después de las 4,5 horas y 29 (27,1%) en periodo de ventana terapéutica. El r-Tpa se aplicó en 16 casos (14,9%). Del análisis de la evolución post trombolisis y mortalidad se excluyó una paciente que durante la administración del trombolítico, presentó una hemorragia digestiva alta que no fue posible controlar y fallece en emergencias. En ningún caso se presentó hemorragia intracranial o angioedema.

De acuerdo con la clasificación topográfica de los accidentes cerebrovasculares, según los criterios de Oxfordshire¹⁷ fue más frecuente el infarto parcial de la arteria carótida interna (PACI) en los tres grupos analizados (Figura 1).

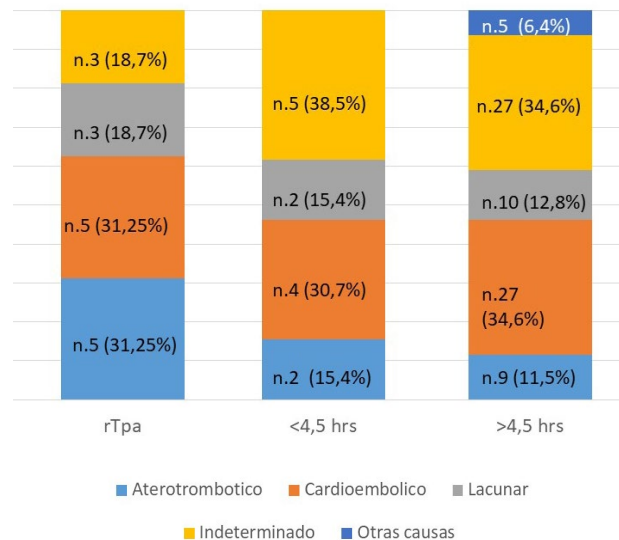


Figura 2. Etiología del ictus según grupo (n.107 pac).

Tabla 1. Características generales (n.107 enfermos).

	Tiempo síntoma puerta			P
	r-Tpa n.16	<4,5 hrs, no r-Tpa n.13	>4,5 hrs n.78	
Edad x DE	69 ± 15	63 ± 16	70 ± 17	0,401
Sexo femenino n (%)	8 (50)	6 (46,2)	41 (52,6)	0,908
Antecedentes n (%)				
HTA	10 (62,5)	6 (46,2)	44 (56,4)	0,680
Diabetes Mellitus	3 (18,8)	0	15 (19,2)	0,228
Fibrilación auricular	4 (25)	2 (15,4)	11 (14,1)	0,561
Ictus isquémico previo	3 (18,8)	2 (15,4)	13 (16,7)	0,970
Dislipidemia	0	1 (7,7)	5 (6,4)	0,570
Fumar	0	1 (7,7)	3 (3,8)	0,559
Procedencia n (%)				
Pichincha	15 (93,8)	13 (92,6)	71 (92,2)	0,977

HTA, hipertensión arterial. DE, desviación estándar.

Referente a la etiología, en los sujetos trombolizados predominó tanto la causa aterotrombótica como la cardioembólica. En los dos grupos restantes el predominio fue del ictus cardioembólico seguido de la etiología indeterminada (Figura 2).

No se encontró diferencia estadística en ninguna de las variables generales analizadas. De forma global existió un ligero predominio de las mujeres (55/51,4%) y la edad promedio fue de $68,8 \pm 16,9$ (rango entre 22 y 98 años). Los antecedentes patológicos por frecuencia fueron la hipertensión arterial (HTA) (60/56,1%), la Diabetes Mellitus (DM) (18/16,8%), el ictus isquémico previo (18/16,8%) y la fibrilación auricular (FA) (17/15,9%). Del total de pacientes incluidos, 99 (92,5%) provenían de la provincia de Pichincha, en la que se localiza el hospital (Tabla 1).

Tabla 2. Variables clínicas según grupo (n. 107 enfermos).

	Tiempo síntoma puerta			P
	r-Tpa n.16	< 4,5 hrs, no r-Tpa n.13	>4,5 hrs n.78	
Tensión arterial al ingreso				
Sistólica x DE	146 ± 26	141 ± 19	142 ± 25	0,808
Media x DE	103 ± 18	98 ± 12	102 ± 17	0,712
NIHSS inicial x DE	14 ± 5	10 ± 9	11 ± 8	0,172
NIHSS final x DE	6 ± 7	9 ± 9	8 ± 8	0,610
NIHSS diferencia x DE	8 ± 4	3 ± 5	3 ± 4	0,000
Estadía en la UI x DE	4 ± 3	2 ± 3	4 ± 4	0,363
Estadía total x DE	18 ± 17	11 ± 9	12 ± 9	0,106
Discapacidad al alta n (%)				
Leve (0-2)	10 (62,5%)	6 (46,2%)	27 (34,6%)	0,106
Intensa (3-5)	4 (25%)	5 (38,5%)	41 (52,6%)	0,34
Mortalidad n (%)	2 (12,5%)	1 (8,3%)	4 (1,5%)	0,547

DE, desviación estándar.

El impacto de la trombolisis se evidenció en el estatus clínico de los pacientes mensurado a través de la escala del NIHSS. En los pacientes trombolizados la recuperación fue de 8 puntos contra 3 puntos en los dos grupos restantes (p. 0,000). Visto de otra manera, en los casos tratados con r-Tpa la recuperación es significativamente mayor respecto al resto de pacientes, aun teniendo mayor severidad clínica al inicio (grupo r-Tpa, 14 puntos vs 10 y 11 puntos en los dos grupos no trombolizados). Aunque, sin que la diferencia llegue a ser significativa, en los enfermos tratados con r-Tpa predominó un menor grado de discapacidad al alta (Rankin 0-2; 62,5%) respecto a los casos no tratados (Tabla 2).

La estadía global en la UI fue de 3,5 días (DE ± 3,8) y la permanencia en el hospital fue de 13,2 días (DE ± 10,5). Entre los tres grupos no existió diferencia estadística en la estancia, pero el tiempo de permanencia en neurología y la mortalidad fueron mayores en los trombolizados; en ambos casos, consecuencia de complicaciones respiratorias y cardiovasculares en dos ancianos de 71 y 83 años (Tabla 2).

Al comparar el grado de discapacidad al alta hospitalaria y a los tres meses de evolución, a los 90 días la disminución de la discapacidad casi se igualó entre los pacientes tratados o no con el r-Tpa (Rankin 0-2), pero aumentó la mortalidad en los dos grupos a expensas de la disminución de la cantidad de pacientes con discapacidad más severa (Rankin 3-5).

Discusión

En países de bajos recursos las consecuencias del ictus tienen un mayor impacto social si tenemos en cuenta que se presenta a edades más temprana, y los costos de la atención médica y la rehabilitación son altos. Contrario a lo que ocurre en países desarrollados, en los que junto

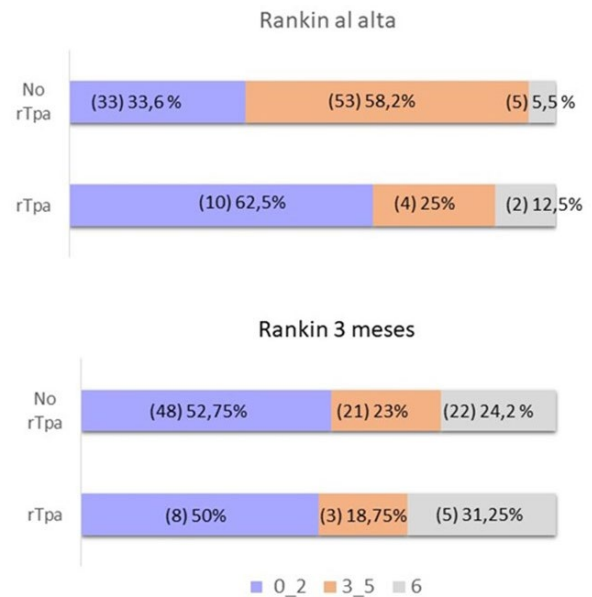


Figura 3. Comparación de la discapacidad al alta y los 3 meses.

al incremento de la expectativa de vida la mortalidad por ictus disminuye, en Latinoamérica la tasa de mortalidad por esta causa continúa en ascenso.¹⁹

El inicio de la era moderna del tratamiento revascularizador en el ictus isquémico tuvo lugar en el año 1995 con los resultados del estudio NINDS, al demostrarse que los pacientes tratados con r-Tpa en un periodo menor de 3 horas tenían un 30% más de posibilidades de quedar asintomáticos o tener una discapacidad mínima a los 3 meses de presentar el ictus.³ Posteriormente, el estudio ECASS III evidenció la seguridad y eficacia de la trombolisis entre las 3 y 4,5 horas del inicio de las manifestaciones,¹² extendiéndose un poco más el tiempo de ventana terapéutica. Aun así, el hecho de contar con solo 4,5 horas para la fibrinólisis limita la aplicación en todos los pacientes que llegan con isquemia aguda a un centro hospitalario con las condiciones necesarias para el tratamiento. Al respecto, en grandes series se ha demostrado que el 15% de los pacientes llega a tiempo para recibir el r-Tpa y, de ellos, un porcentaje importante presenta complicaciones que contraindican el tratamiento.²⁰ En nuestro estudio el 29,1 % de los casos llegó a tiempo y se trombolizó al 14,9%, pero si consideramos que no fueron incluidos en este estudio los enfermos con igual diagnóstico que llegaron al hospital y fueron internados en la unidad de cuidados intensivos, los porcentajes son menores.

El beneficio clínico de la trombolisis disminuye conforme aumenta el tiempo en que se aplica el fármaco.²¹ Del análisis de los datos aportados por los estudios NINDS, ECASS I-II y Atlantis, en todos los casos trabajos prospectivos aleatorizados, en los que se identifica el momento de inicio del ictus y el tiempo síntoma aguja, se concluye que

los mejores resultados se obtienen cuando el tratamiento se aplica en los primeros 90 minutos de la evolución.²² Por otro lado, en la respuesta clínica también influye el sitio de la oclusión arterial. De acuerdo con el estudio de Saqqur y cols,²³ las obstrucciones distales en las ramas de las carótidas tienen más probabilidades de recanalizar que las oclusiones proximales. Tras la administración del r-Tpa la posibilidad de recanalización completa en el segmento M2 es del 44%, en el M1 del 30% y en la porción distal de la ACI es del 6%. Visto de otro modo, la localización de la oclusión es un marcador del tamaño del trombo y de la respuesta a la lisis farmacológica.²⁴ En un estudio multicéntrico reciente con 575 pacientes con diagnóstico de ictus isquémico trombolizados, en los que se demostró el sitio de la obstrucción arterial con angio TC, la permeabilidad del trombo al contraste es un factor predictor de la recanalización temprana.²⁵ Lamentablemente, en la mayoría de nuestros casos al llegar al hospital no se realizó ninguna variante de estudio vascular contrastado por lo que no podemos evaluar la relación entre la respuesta clínica al r-Tpa y la localización de la obstrucción.

Otro factor que influye en la respuesta a la fibrinólisis es la composición física del trombo; los que tienen su origen en zonas de turbulencia arterial sobre una placa de ateroma tienen un contenido mayor de plaquetas y son más resistentes a la fibrinólisis farmacológica.^{26,27}

La complicación más temida del tratamiento fibrinolítico, es la hemorragia intracerebral sintomática que ocurre en aproximadamente el 5% de los enfermos tratados.²⁸ Sin embargo, en nuestra pequeña serie de casos no se registró esta complicación, pero si falleció una paciente a causa de una hemorragia digestiva alta.

Aunque la edad no es un factor limitante para la fibrinólisis, no se recomienda en mayores de 80 años.²⁹ Con excepción de la segunda parte del estudio del NINDS, en la que fueron incluidos 42 pacientes octogenarios,³ en la mayoría de las investigaciones los enfermos de este grupo de edad son excluidos.^{12,22,30-33} Algunos resultados concuerdan en que el pronóstico y evolución en este grupo de pacientes a los 3 meses no es favorable,^{34,35} y ello no está relacionado con el riesgo de hemorragia intracerebral posttrombolisis.^{3,15,34,35} Pero se trata de un grupo en el que a la edad se suma la severidad clínica del ictus, el antecedente de afecciones cardiovasculares o respiratorias crónicas, un estado funcional previo que puede ya estar deteriorado y el riesgo de complicaciones infecciosas, principalmente respiratorias durante el ingreso.³⁶ En nuestra opinión, los pacientes de más de 80 años de edad no deben ser excluidos de recibir terapia trombolítica considerando sólo su condición etaria, en especial si se cumplen los criterios para la trombolisis; en estos casos se debe tomar una decisión individual, evaluando en cada caso el riesgo beneficio de la fibrinólisis, la expectativa de vida, la condición funcional previa, aspectos cognitivo

sociales del paciente, así como la opinión de la familia y ser posible la del enfermo.

Evaluar el efecto de la fibrinólisis a largo plazo, en el contexto de una pequeña serie de pacientes como la nuestra, es complejo por lo que no es posible emitir conclusiones definitivas. A los tres meses de evolución, en el grupo de enfermos que no fueron tratados con r-Tpa la cantidad de pacientes con discapacidad leve (Rankin 0-2) aumentó lo que puede ser expresión de la evolución natural de la enfermedad y/o del resultado de un adecuado tratamiento rehabilitador. Sin embargo, en el grupo que recibió el fármaco ocurrió lo contrario y la mortalidad se incrementó a expensas de la disminución del número de pacientes con discapacidad más severa (Rankin 3-5). El efecto de la trombolisis sobre la mortalidad a largo plazo es un aspecto en debate. En dos meta-análisis recientes no se demuestra que exista diferencia en la mortalidad entre pacientes tratados o no, al mes y a los 90 días de evolución.^{37,38} Pensamos que nuestros resultados merecen ser analizados en un estudio sobre mortalidad con una serie mayor de casos. No obstante, es de considerar que en el grupo de casos tratados el 31,2 % (5 pacientes) eran mayores de 80 años y dos enfermos presentaron complicaciones durante el ingreso.

La principal limitación de nuestro estudio está en relación con el tamaño de la muestra en general y en particular de los pacientes trombolizados. Un mayor número de participantes podría proporcionar más datos sobre las diferentes variables consideradas, lo que permitiría analizar mejor la evolución a largo plazo de los dos grupos de pacientes. Igual sería de especial interés incorporar el determinar el sitio de la oclusión antes y después del tratamiento con el r-Tpa. Aun así, los datos que se obtienen ponen de manifiesto el beneficio de la fibrinólisis farmacológica al alta hospitalaria.

Referencias

1. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke*. 2017;12:13-32.
2. Moreno-Zambrano D, Santamaría D, Ludeña C, Barco A, Vásquez D, Santibáñez-Vásquez R. Enfermedad Cerebrovascular en el Ecuador: Análisis de los Últimos 25 Años de Mortalidad, Realidad Actual y Recomendaciones. *Rev Ecuat Neurol*. 2016;25,1-3:17-20.
3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke r-tPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-7.
4. Pérez Nellar J, Scherle Matamoros C, Roselló Silva H, Fernández Cue L. La Unidad de Ictus modifica las características de la atención del ictus en un hospital terciario. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. 2011;1:3-6.

5. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016; 387:1723–31.
6. Radoschke-Schumm A, Walter S. DAWN and DEFUSE-3 trials: is time still important? *Radiologe*. 2018. doi: 10.1007/s00117-018-0406-4.
7. Cardona CC, Casas JC, Rueda MC, Cortes DD, Ruiz A. Experiencia de Trombólisis intravenosa en el manejo del ataque cerebro vascular en el Hospital Universitario San Ignacio 2011-2013 (EXTRO HUSI). *Acta Neurol Colomb*. 2014;30:16-21.
8. Guevara C, Bulatovab K, Aravenac F, Caba S, Monsalve J, Lara H, y cols. Trombolisis intravenosa en accidente cerebro vascular isquémico agudo en un hospital público de Chile: Análisis prospectivo de 54 casos. *Rev Med Chile*. 2016;144: 442-50.
9. Hernández Ruiz EA, Guarín Navas EG, Lora Acuña FJ, Acosta Reyes J, Beltrán Carrascal E, Meza Cely N. Trombólisis intravenosa en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico: Experiencia de un Hospital del Caribe Colombiano. *Acta Neurol Colomb*. 2017; 33(1):3-7.
10. Quiñones M, Bujaico E, Castañeda C, y col. Terapia trombolítica en un hospital nacional. Una nueva expectativa en la enfermedad cerebral vascular isquémica. *Rev Per Neurol*. 2009; 11:13-18.
11. García-Santibáñez R, Bjerre C, Santibáñez V, Bernabé C, Santibáñez-Vásquez R. Activador del Plasminógeno tisular, realidad actual. Estudio transversal retrospectivo entre los años 2007-2009 en el Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo. *Rev Ecuat Neurol*. 2011;20(1-3):20-26.
12. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-29.
13. Odderson IR. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 1999;10:787-800.
14. Legrand L, Tisserand M, Turc G, Naggara O, Edjlali M, Mellerio C, et al. Do FLAIR vascular hyperintensities beyond the DWI lesion represent the ischemic penumbra? *Am J Neuroradiol*. 2015;36:269-74.
15. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of Patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.
16. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18:452-6.
17. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337: 1521-6.
18. Cheng B, Forkert ND, Zavaglia M, Hilgetag CC, Golsari A, Siemonsen S, et al. Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified rankin scale. *Stroke*. 2014;45:1695-702.
19. Alonso de Leciñana M, Gutiérrez-Fernández M, Romano M, Cantú-Brito C, Arauz A, Olmos LE, et al. Strategies to improve recovery in acute ischemic stroke patients: Iberoamerican Stroke Group Consensus. *International Journal of Stroke*. 2014;9:503-13.
20. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM; Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke*. 2003;34:799-800.
21. Muchada M, Rodríguez-Luna D, Pagola J, Flores A, Sanjuan E, Meler P, et al. Impact of time to treatment on tissue-type plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45:2734-8.
22. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-74.
23. Saqqur M, Ken Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of Arterial Occlusion Identified by Transcranial Doppler Predicts the Response to Intravenous Thrombolysis for Stroke. *Stroke* 2007;38:948-954.
24. Mendonça N, Rodríguez-Luna D, Rubiera M, Boned-Riera S, Ribo M, Pagola J, et al. Predictors of tissue-type plasminogen activator nonresponders according to location of vessel occlusion. *Stroke*. 2012;43:417-21.
25. Menon BK, Al-Ajlan FS, Najm M, Puig J, Castellanos M, Dowlatshahi D, et al. Association of Clinical, Imaging, and Thrombus Characteristics with Recanalization of Visible Intracranial Occlusion in Patients with Acute Ischemic Stroke. *JAMA*. 2018 11;320:1017-26.
26. Tomkins AJ, Schleicher N, Murtha L, Kaps M, Levi CR, Nedelmann M, et al. Platelet rich clots are resistant to lysis by thrombolytic therapy in a rat model of embolic stroke. *Exp Transl Stroke Med*. 2015;27:2-9.
27. Roessler FC, Ohlrich M, Marxsen JH, Stellmacher F, Sprenger A, Dempfle CE, et al. The platelet-rich plasma clot: a standardized in-vitro clot formation protocol for investigations of sonothrombolysis under physiological flows. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22:407-15.

28. Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, Leon Guerrero CR, Ali S, Martin-Schild S, et al. Treatment and Outcome of Thrombolysis-Related Hemorrhage: A Multicenter Retrospective Study. *JAMA Neurol.* 2015;72:1451-7.
29. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé/Services de recommandations professionnelles. Prise en charge initiale des patients adultes atteints d'un accident cérébral aspects médicaux [monografía en internet] <http://www.srlf.org/Data/Module Gestion De Contenu/application/623.pdf>.
30. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.* 1995;274:1017-25.
31. Hacke W1, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet.* 1998; 352: 1245-51.
32. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA.* 1999; 282: 2019-26.
33. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of ≥ 80 versus < 80 years of age-a systematic review across cohort studies. *Age Ageing.* 2006; 35: 572-80.
34. Takayanagi S, Ochi T, Hanakita S, Suzuki Y, Maeda K. The safety and effectiveness of low-dose recombinant tissue plasminogen activator (0.6 mg/kg) therapy for elderly acute ischemic stroke patients (≥ 80 years old) in the pre-endovascular era. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2014;54:435-40.
35. Bhatnagar P, Sinha D, Parker RA, Guylor P, O'Brien A. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:712-7.
36. Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Reith J, Nakayama H, Pedersen PM, Olsen TS; Copenhagen Stroke Study. Short- and long-term prognosis for very old stroke patients. The Copenhagen Stroke Study. *Age Ageing.* 2004;33:149-54.
37. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014; 29;384:1929-35.
38. Kumar G, Uhrig D, Fowler S, DeLaney MC, Alexandrov AV. Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Does Not Impact Mortality in Acute Ischemic Stroke at Any Time Point up to 6 Months: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *CNS Drugs.* 2015;29:659-67.

Efectividad del Foto-Test Frente al MMSE, Para el Cribado del Deterioro Cognitivo en Población Peruana.

Effectiveness Of The Photo-Test Front Of The MMSE, For The Screening Of Cognitive Deterioration In Peruvian Population.

Jonathan Zegarra-Valdivia¹, Lucía Denegri Solís², Brenda Chino-Vilca^{1,3}

Resumen

El progresivo incremento de la enfermedad de Alzheimer ha generado el interés en su detección temprana, siendo los test de cribado cognitivo una herramienta útil, sin embargo, se necesita que los mismos estén culturalmente adaptados, sean objetivos y confiables. En el Perú, esta necesidad es mayor ya que el nivel educativo de la población de la tercera edad es mayoritariamente bajo. La presente investigación tiene como objetivo conocer la sensibilidad y especificidad del FOTOTEST frente al MMSE para el cribado/detección de deterioro cognitivo, analizando la relación de estos test cognitivos frente a uno de actividad funcional. Se evaluaron a 107 adultos mayores, con un rango de edad entre 60 y 89 años. Se utilizó la escala de Yesavage para la depresión geriátrica, el cuestionario de actividades funcionales de Pfeffer, MMSE y FOTOTEST. El análisis efectuado a través de la prueba de Pearson, evidencia una correlación significativa positiva entre el MMSE/FOTOTEST (Pearson 0.386, $p < 0.003$), mientras que solo el MMSE mostró una correlación significativa negativa con el PFAQ (Pearson -0.320, $p < 0.013$). Sin embargo, el FOTOTEST no mostró una correlación significativa con el PFAQ (Pearson -0.067, $p < 0.613$). Adicionalmente, se calcula el porcentaje de efectividad y especificidad estimada para el FOTOTEST siendo de 100.00% y 92.68% respectivamente, superior al del MMSE, cuyo porcentaje estimado de efectividad fue de 83.33%, y especificidad 34.14%. Se concluye que el FOTOTEST sería una prueba más útil para la detección del deterioro cognitivo.

Palabras clave: Adultos Mayores, Cribado, Especificidad, Fototest, MMSE, Sensibilidad.

Abstract

The progressive increase of Alzheimer's disease has generated interest in its early detection with cognitive screening tests being a useful tool, however, they need to be culturally adapted, objective and reliable. In Peru, this need is greater since the educational level of the elderly population is mostly low. The aim of the present study is to know the estimate sensitivity and specificity of FOTOTEST against MMSE for the screening/detection of cognitive impairment, analyzing the relationship of these cognitive tests with one of functional activity. 107 elderly people, aged 60-89 years, were evaluated. The Yesavage scale for geriatric depression was used, the functional activities questionnaire of Pfeffer, MMSE, and FOTOTEST. Pearson's analysis showed a significant positive correlation between MMSE/FOTOTEST (Pearson 0.386, $p < 0.003$), whereas only MMSE showed a significant negative correlation with PFAQ (Pearson -0.320, $p < 0.013$). However, FOTOTEST did not show a significant correlation with PFAQ (Pearson -0.067, $p < 0.613$). In addition, the percentage of effectiveness and specificity estimated for FOTOTEST was 100.00% and 92.68%, respectively, higher than the MMSE, with an estimated percentage of effectiveness being 83.33%, and specificity of 34.14%. We conclude that FOTOTEST would be a more useful test for the detection of cognitive impairment than MMSE.

Keywords: Elderly, MMSE, Phototest, Screening, Specificity, Sensitivity.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 1, 2019

¹Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Social. Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa.

²Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa.

³Universidad Católica San Pablo de Arequipa.

Correspondencia:
Jonathan Adrián Zegarra-Valdivia.
E-mail: adrianzegarra13@gmail.com

Introducción

La Organización Mundial de la Salud refiere que existen 7,7 millones de nuevos casos de demencia cada año, acarreado un gasto de aproximadamente 604 mil millones de dólares por año,^{1,2,3} así la demencia se constituye en el mayor contribuyente de discapacidad, dependencia y mortalidad en la población adulta,⁴ al ser percibida como uno de los diagnósticos menos favorables por su repercusión progresiva en la memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y otras áreas de cognición además de las manifestaciones conductuales, que limitan la independencia funcional del paciente y cambian drásticamente la dinámica de su familia más cercana.^{4,5,6} Las tasas de aceleración de la demencia son causa de acción inmediata, en especial en países en desarrollo donde los recursos son limitados.⁷

En los últimos 10 años, el progresivo incremento de la enfermedad de Alzheimer (EA), demencia con mayor prevalencia entre la población adulta, ha generado el interés en su detección temprana.⁸ Diversas investigaciones refieren que la patogénesis de la EA se inicia hasta 20 años antes de que aparezcan los síntomas cognitivos que dirigen hacia un diagnóstico objetivo, pudiendo potencialmente ocasionar alteraciones en la organización anatomo-funcional del cerebro antes de que la patología sea detectada.⁹ Asimismo, se reconoce la existencia de predictores pre clínicos como las Quejas Subjetivas de Memoria (QSM),^{8,9,10} la existencia de un estadio clínico en el que ya es posible medir objetivamente el declive cognitivo, denominado Deterioro Cognitivo Leve (DCL);¹¹ para dar paso al estadio final que se acompaña de un diagnóstico formal de EA.

Al referirnos a deterioro cognitivo leve se hace alusión a un estado de declive cognitivo que puede ser valorado a través de pruebas estandarizadas, sin embargo la disminución en la cognición no puede resultar en alteraciones en las capacidades funcionales del individuo, además de no cumplir con los criterios diagnósticos para una demencia.¹² En dicho sentido, la Academia Americana de Neurología ha recomendado que se utilicen instrumentos de cribado breves para evaluar a individuos con sospecha de deterioro cognitivo.^{13,14} Sin embargo, es necesaria la identificación de una herramienta de detección para la enfermedad, culturalmente apropiada, objetiva y confiable para identificar el deterioro, en particular en Perú donde el nivel educativo en la población adulta es mayoritariamente bajo.¹⁵

Según diversas investigaciones, el nivel educativo afecta el estado cognitivo.⁹ Por consiguiente, los resultados obtenidos en muchos de los test cognitivos convencionales, al margen del declive cognitivo o funcional expresado en la historia clínica o durante la examinación ven afectados sus resultados por el grado de instrucción de la persona evaluada, por el hecho de que los test de cri-

bado usados, generalmente para la detección de demencia, han sido desarrollados y validados en población con un nivel educativo más alto que el de la población con la que son comparadas. Por lo tanto, las diferencias en la instrucción no se limitan al aprendizaje convencional de lectura, escritura o cálculo, sino también son incluidas habilidades visuo-espaciales y de lenguaje,^{16,17} marcando diferencias incluso en sujetos con solo un año de instrucción formal y sujetos sin instrucción.¹⁸

Uno de los test cognitivos breves más usados en la clínica y la práctica general para la detección de deterioro cognitivo en los adultos mayores es el Mini Mental State Examination (MMSE).¹⁹ La menor puntuación en el MMSE indicaría un mayor deterioro cognitivo; no obstante, diversas investigaciones señalan su baja sensibilidad para la detección temprana de pacientes con DCL y etapas tempranas de demencia por su carencia de ítems que valoren el funcionamiento ejecutivo, el razonamiento abstracto, y la percepción visual/construcción. La mayor parte de la puntuación del MMSE depende de la orientación [10 puntos] y del lenguaje [8 puntos]. Además, se ha descubierto que los falsos positivos en la prueba podrían ser más comunes entre los pacientes con menor educación y nivel socioeconómico,^{1,7,13,20} así como la aparición de un efecto techo más común entre los pacientes con un alto nivel de educación debido al bajo nivel de dificultad del ítem;²¹⁻²⁵ tiene una fiabilidad limitada²⁶ y existen múltiples versiones de la prueba, careciendo adicionalmente de estandarización en su aplicación, limitando su efectividad. Sin embargo, los resultados aún son contradictorios,^{27,28} pudiéndose mejorar la detección del deterioro en pruebas cognitivas, utilizando distintos instrumentos de cribado simultáneamente.

Hace algunos años, a partir de la necesidad de creación de una prueba para la valoración de población con bajo nivel educativo o analfabeta surge el Fototest. Es un instrumento de fácil aplicación que valora la capacidad de recordar seis elementos que previamente se han mostrado al sujeto y se le ha pedido que nombre; entre denominación y recuerdo se inserta una tarea de fluidez verbal en la que el sujeto debe evocar nombres de personas agrupadas por sexo.

Las funciones cognitivas que valora son memoria, lenguaje y funciones ejecutivas. El Fototest puede ser utilizado en población con bajo nivel educativo o analfabeta.^{28,29,30} En un estudio realizado²⁹ en 223 sujetos entre 20 y 85 años se señala que los resultados de la prueba no están influenciados ni por el sexo ni el nivel educativo; además de señalar que posee una alta consistencia interna y alta fiabilidad test re-test e inter-observador. La presente investigación tiene como objetivo el conocer la sensibilidad y especificidad del Fototest frente al MMSE para el cribado/detección de deterioro cognitivo en adultos mayores. Así mismo, se analizarán los puntajes

de ambos test de cribado cognitivo, en relación a un test de actividad funcional en población mayor a 60 años sin depresión. Hipotetizamos que el Fototest tendrá mejores niveles de sensibilidad y especificidad.

Método

Muestra

Para este estudio se evaluaron a 107 adultos mayores, con un rango de edad entre 60 y 89 años, atendidos en el área de psicología del hospital HNCASE de Arequipa. De los mismos, el 55.1% fueron de sexo femenino (72.12 ± 7.395) y el 44.9% de sexo masculino (73.46 ± 7.290), no mostrando diferencias en cuanto a la edad (U de Mann Whitney, 1254,00, $p < 0.310$). Respecto al nivel de instrucción, el 11.2% no cursaron educación, el 31.8% cursaron estudios primarios, el 39.3% estudios secundarios, y el 17.7% estudios superiores. Para el análisis final, se seleccionaron a 59 adultos mayores que no mostraron índices de depresión según la escala de depresión geriátrica.

Diseño y Procedimiento

Este es un estudio instrumental³¹ con un muestreo no probabilístico³² Se procedió a la evaluación de todos los adultos mayores a 60 años, de ambos sexos que acudían al servicio de Psicología para evaluación de su estado cognitivo. No se consideraron aquellos adultos mayores que tuvieran una enfermedad psiquiátrica o neurológica reportada, así como un diagnóstico de demencia anterior. Se utilizó una escala de depresión geriátrica como cribado para diferenciar aquellos pacientes con/sin sintomatología depresiva. Posteriormente se aplicaron los test cognitivos en orden aleatorio, MMSE, FOTOTEST, y el Cuestionario de Actividad Funcional. Los mismos fueron aplicados por personal de psicología del HNCASE.

Análisis Estadístico

Se utilizó estadística descriptiva mediante frecuencias y porcentajes, además de pruebas de contraste de tipo paramétrico (T de Student) y de tipo no paramétrico [U de Mann Whitney y Chi-cuadrado], dependiendo de la prueba de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) y homogeneidad de varianzas (Test de Levene). Se obtuvieron también las medidas de consistencia interna Alfa de Cronbach para cada test (MMSE, PFAQ y FOTOTEST). Se procedió a realizar correlaciones (Pearson) entre los test del PFAQ/MMSE y PFAQ y FOTOTEST. Finalmente se verificó el índice Kappa entre el MMSE/FOTOTEST [estimación de la sensibilidad, estimación de la especificidad y estimación de acuerdo], así como la estimación de acuerdo entre el PFAQ/MMSE y PFAQ/FOTOTEST, según las recomendaciones de la Administración de alimentos y drogas (Food and Drug Administration, FDA, por sus siglas en inglés)³³ Finalmente, se buscó conocer los puntos de corte y la sensibilidad/especificidad de

cada uno de ellos a través de las curvas ROC [Característica Operativa del Receptor], y el AUC (Área bajo la Curva), para el FOTOTEST. Para este análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS. V. 22.0. Los resultados se consideraron significativos con $p < 0.05$.

Declaración ética

La evaluación neurocognitiva se realizó con la aprobación del departamento de Psicología del Hospital HNCASE de Arequipa, y de acuerdo con la declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado verbal de todos los participantes.

Instrumentos

Escala de Yesavage para la depresión geriátrica (GSD-15): Esta es una escala abreviada de rápida y fácil aplicación en población geriátrica para el cribado de la depresión.³⁴ La misma cuenta con 15 ítems con respuestas dicotómicas (sí o no). Evalúa síntomas depresivos como el estado de ánimo, esperanza, capacidad de disfrute, deseos de muerte y de tipo cognoscitivos.^{35,36,37} Esta escala excluye el abordaje de los síntomas depresivos somáticos debido a su alta prevalencia en población adulta. El mismo requiere en su administración entre 5 y 7 minutos.^{36,37} Presenta una alta consistencia interna, a pesar de los cambios en el comportamiento psicométrico por su aplicación a distintas poblaciones.

Cuestionario de Actividades Funcionales de Pfeffer (PFAQ): Esta es una escala de actividades instrumentales muy sensible para detectar dependencia funcional, especialmente en el desempeño de actividades de la vida diaria.³⁸ No evalúa directamente la función mental, sin embargo, detecta las actividades que pueden estar afectadas por problemas de la cognición a través de 11 ítems que abordan: el manejo de dinero, hacer la compra, preparar te o café y apagar el fuego, hacer la comida, conocer las noticias de su comunidad, entender y discutir las noticias de radio y televisión, leer revistas y libros, recordar citas y fechas importantes, manejo de la medicación, viajar solo fuera de su barrio, saludar a las amistades y salir solo a la calle sin peligro.³⁹ Se considera que puntuaciones superiores o iguales a 6 evidencian una dependencia importante. El análisis de consistencia interna para el PFAQ, obtenido con esta muestra de estudio, mostró un coeficiente de Alfa de Cronbach de 0.758, considerado como aceptable.⁴⁰

Mini Mental State Examination (MMSE): El mini-examen cognoscitivo,²⁷ es uno de los test más utilizados en el mundo para el cribado del deterioro cognitivo y la demencia. Este test consta de 11 secciones [orientación temporal, orientación espacial, fijación, atención y cálculo, memoria, nominación, repetición, comprensión,

lectura, escritura y dibujo]. Se puede administrar entre 5 y 15 minutos. Puede obtenerse una puntuación máxima de 30 puntos, el punto de corte mayormente para la población peruana es de 24, puntuaciones inferiores indicarían la presencia de un déficit cognoscitivo.⁴¹ El análisis de consistencia interna para el MMSE en este estudio, mostró un coeficiente de Alfa de Cronbach de 0.744, considerado como aceptable.⁴⁰

FOTOTEST: Este examen cognoscitivo evalúa distintos componentes cognitivos [lenguaje, funciones ejecutivas, memoria episódica] de forma fácil y breve. Su principal característica es que puede ser aplicado a analfabetos ya que no se ve influenciado por el nivel educativo o el sexo.^{28,29} Consiste en mostrar 6 figuras de objetos reales comunes, para que sean denominadas por el entrevistado, posteriormente se introduce una tarea de fluidez verbal (como distractor), donde se mencionan nombres de hombres y mujeres por separado. Se otorga un punto a cada nombre, y se obvian las repeticiones, errores o sinónimos. Finalmente, se le pide al sujeto que recuerde los objetos presentados anteriormente, en el caso de cometer errores, por no recuerda de forma espontánea, se le ofrece una clave semántica, grupo o categoría del objeto.⁴² La evaluación de la consistencia interna del FOTOTEST, a través del Alfa de Cronbach mostró un 0.70, considerado como aceptable.⁴⁰

Resultados

En la Tabla 1 se muestra las características socio-demográficas de la muestra final, constituida por 59 adultos mayores sin sintomatología depresiva (Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage). La edad media de estos adultos fue de 72.19 años (± 6.98), siendo el 56.9% mujeres. El nivel de instrucción de los participantes difería de entre analfabetos (12.5%) a aquellos con educación secundaria (38.9%) o superior (12.5%). También se muestra el nivel de actividad funcional (Cuestionario PFAQ), que alcanzó un nivel de normalidad en el 83.3%.

Tabla 1. Características de la Muestra.

Adultos Mayores sin depresión		(N=59)
Edad		72.29 \pm 7.00
Género	Femenino	32 (54.2%)
	Masculino	27 (45.8%)
Instrucción	Analfabetos	9 (15.3%)
	Primaria	16 (27.1%)
	Secundaria	22 (37.3%)
	Técnica	4 (6.8%)
	Superior	8 (13.6%)
Actividad Funcional	Normal	48 (81.4%)
	Dependencia	11 (18.6%)

En la Tabla 2 se muestran las comparaciones puntuaciones del MMSE, FOTOTEST y PFAQ entre hombres y mujeres de la muestra. No se encontraron diferencias significativas entre la muestra de adultos mayores según el sexo, para el FOTOTEST ($p=0.075$) o el Cuestionario de Actividad Funcional de Pfeffer ($p=0.981$). Sin embargo, el MMSE sí mostró diferencias significativas entre ambos ($p=0.024$).

Tabla 2. Comparación de los Puntajes del MMSE, FOTOTEST y PFAQ según el sexo.

TEST	Hombres [N=27]	Mujeres [N=32]	U	P Valor
MMSE	26.89 \pm 2.35	24.38 \pm 4.14	284.50	0.024*
FOTOTEST	28.63 \pm 3.54	26.34 \pm 5.68	-1.81a	0.075
PFAQ	2.81 \pm 3.10	2.63 \pm 3.73	430.50	0.981

U: U de Mann Whitney; a: T de Student; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

En la Tabla 3 se observan las correlaciones efectuadas entre los test (MMSE, PFAQ y FOTOTEST), a través de la prueba de Pearson, donde se encontró una correlación significativa positiva entre el MMSE/FOTOTEST (Pearson 0.386, $p < 0.003$), mientras que solo el MMSE mostró una correlación significativa negativa con el PFAQ (Pearson -0.320, $p < 0.013$). Sin embargo, el FOTOTEST no mostró una correlación significativa con el PFAQ (Pearson -0.067, $p < 0.613$).

Tabla 3. Correlación de Pearson entre el FOTOTEST, MMSE y PFAQ

		FOTOTEST	MMSE	PFAQ
FOTOTEST	Pearson	1	.386**	-0.067
	P Valor		0.003	0.613
MMSE	Pearson	.386**	1	-.320*
	P Valor	0.003		0.013
PFAQ	Pearson	-0.067	-.320*	1
	P Valor	0.613	0.013	

En la Tabla 4 se muestran los valores obtenidos tras la aplicación de los cribados cognitivos MMSE y FOTOTEST. En la parte inferior de la tabla se muestra el porcentaje de efectividad y especificidad estimada para el FOTOTEST fue de 100.00% y 92.68% respectivamente. El porcentaje de acuerdo total obtenido entre el cribado cognitivo y la evaluación clínica fue de un 94.91%.

El índice de Kappa obtenido fue de $K=0.66 \pm 0.037$, considerado como sustancial.⁴³ Por otra parte, el MMSE mostró un porcentaje estimado de efectividad del 83.33%, y especificidad 34.14%. El porcentaje de acuerdo total es de un 50.84%, con un índice $K=0.13 \pm 0.038$, considerado como insignificante.⁴³

Tabla 4. Efectividad y Especificidad estimada del FOTOTEST para el cribado cognitivo

Test	PC	Efectividad ^a	Especificidad ^a	PAT %	Índice Kappa	SD [Kappa]	IC 95%
Fototest	28/29	100.00%	92.68%	94.91%	0.66	0.037	0.69-0.84
MMSE	23/24	83.33%	34.14%	50.84%	0.13	0.038	0.41-0.56

IC: Intervalo de Confianza al 95%; PC: Punto de corte; a: Estimación según criterios FDA; PAT: Porcentaje de acuerdo total

En la Tabla 5 se muestra el grado de acuerdo entre el PFAQ y el MMSE/FOTOTEST. Para el MMSE, se encontró un índice de Kappa mediano ($K=0.261 \pm 0.137$) entre ambos tests. El porcentaje de acuerdo total (AT) fue de 72.88%, el porcentaje para el acuerdo positivo (AP) fue de 77.08% y el acuerdo negativo (AN) de 10.16%. Por otro lado, el FOTOTEST mostró un índice de Kappa insignificante,⁴³ con un porcentaje de AT del 40.67%. Un AP del 35.41% y un AN del 11.86%, al relacionarlo con el PFAQ. Para conocer los puntos de corte más adecuados para la detección de deterioro cognitivo, según el FOTOTEST, se aplicó la curva ROC. En la misma se obtuvo un área bajo la curva (AUC) corresponde a un 0.791 o 79.1% de área bajo la curva ROC, con un error estándar de 0.74 y un intervalo de confianza al 95% de 0.645 – 0.937.

Tabla 5. Grado de acuerdo, entre el PFAQ y los test de cribado [MMSE y FOTOTEST]

Test	PC	AP ^a	AN ^a	AT ^a	Índice Kappa	SD [Kappa]
Fototest	23/24	77.08%	10.16%	72.88%	0.261	0.137
MMSE	28/29	35.41%	11.86%	40.67%	0.073	0.058

AP: Acuerdo Positivo; AN: Acuerdo Negativo; AT: Acuerdo Total; a: Estimación según criterios FDA

En la tabla 6 se muestran distintos puntos de corte para detectar el deterioro cognitivo según el Fototest, con sus respectivos puntajes de sensibilidad y especificidad. Así mismo, se ha calculado el índice de Youden. Se puede apreciar que el punto de corte más adecuado para nuestra población sería el de 27/28, con una sensibilidad del 91.7% y una especificidad del 57.4%. Aquellos pacientes que obtengan puntajes mayores a 27 serían considerados normales, mientras aquellos con puntajes iguales o inferiores a 27 mostrarían deterioro cognitivo.

Tabla 6. Puntos de corte para el FOTOTEST, sensibilidad, especificidad e Índice de Youden

Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad	Índice de Youden
24.5	0.583	0.809	0.304
25.5	0.667	0.723	0.305
26.5	0.667	0.681	0.326
27.5	0.917	0.574	0.254
28.5	0.917	0.426	0.328
29.5	0.917	0.362	0.360
30.5	0.917	0.298	0.392

Discusión

El presente trabajo ha tenido como finalidad conocer la efectividad del test de cribado cognitivo Fototest, frente al Mini-Mental State Examination. Ambas pruebas fueron comparadas a fin de establecer la exactitud diagnóstica de los instrumentos para la detección de declive cognitivo en población adulta mayor.⁴³ Al valorar la efectividad y especificidad de ambas pruebas, se señala una mayor exactitud diagnóstica a favor del Fototest [100.00% y 92.68% respectivamente], confirmando así nuestra hipótesis de trabajo. Adicionalmente, el porcentaje de acuerdo total obtenido entre el cribado cognitivo y la evaluación clínica fue de un 94.91%, puntuaciones superiores a lo encontrado en el MMSE que fueron de 83.33% y 34.14% para ambas medidas. El porcentaje de acuerdo total es de un 50.84%, con un índice $K=0.13 \pm 0.038$, considerado como insignificante.⁴³

La idoneidad del uso del Fototest podría estar explicada por la estructura de evaluación de la prueba, cuyos componentes carecen de la influencia de variables socio-demográficas como la edad o el nivel educativo.²⁹ Aspectos que influyen las puntuaciones cognitivas en otros test de cribado. La prueba incluye tareas que valoran el lenguaje, función ejecutiva y memoria episódica, además carece de efecto techo. Diversos estudios han señalado además su validez y fiabilidad, y fiabilidad inter-observador²⁸ lo que confirma su capacidad para la detección de deterioro cognitivo y demencia, características que sumadas a la brevedad en su aplicación lo sugieren como instrumento útil para la atención primaria.^{42,44} Además, hay que considerar las críticas realizadas al MMSE en los últimos años.⁴⁵ Y que también, diversas investigaciones refieren el pobre desempeño del MMSE como una prueba de detección para la demencia en comparación con otros instrumentos,⁴⁶ a pesar de la inclusión de adaptaciones culturalmente relevantes,¹⁸ y su aplicación en Latinoamérica.⁴⁷ Asimismo señalan el sesgo producido por el nivel educativo al encontrar techos en las puntuaciones que limitan la valoración de los sujetos con alto grado de instrucción y con peor desempeño en aquellas personas con baja alfabetización.²⁹ Se ha referido también su fallo en la detección de demencia en estadios iniciales⁴⁸ por su escasa sensibilidad para discriminar déficit leve de memoria y lenguaje debido al uso de tareas mnésicas y lingüísticas muy simples pese a que la denominación y los trastornos mnésicos

son algunas de las manifestaciones iniciales de la enfermedad; y su escasa sensibilidad para objetivar los déficits ejecutivos observados en la demencia fronto-temporal.⁴⁸ Sin embargo, el MMSE sigue siendo la prueba de detección de demencia más utilizada en todo el mundo,⁴⁶ incluyendo el Perú, donde se estima un porcentaje de deterioro cognitivo global de 58.8% en la región Arequipa,⁴⁹ y una presencia de demencia del 6.85% en la ciudad de Lima.⁵⁰ Consideramos que la adaptación de instrumentos de cribado, y nuevos estudios epidemiológicos, especialmente en zonas rurales y en población analfabeta, permitirá elucidar las estimaciones de deterioro cognitivo leve y demencia en América Latina.

Por otro lado, en nuestro estudio encontramos una relación fuerte entre el desempeño cognitivo de los pacientes y su habilidad para cumplir las tareas de la vida diaria. Por años, el impacto del deterioro cognitivo en las actividades de la vida diaria ha sido usado como el mayor criterio para la diferenciación entre DCL y demencia,⁵¹ considerando que en general se asocia el deterioro cognitivo leve a una intacta actividad de la vida diaria debido a que este grupo de personas desestima las variaciones en sus actividades funcionales rutinarias.⁵² Sin embargo, diversas investigaciones señalan la alteración en las actividades de índole compleja como indicios del deterioro cognitivo leve del sujeto por el impacto en la memoria episódica y la función ejecutiva.⁵³

Entre las limitaciones del estudio podemos mencionar el tamaño de la muestra, que debido a sus características restringe la generalización de resultados y la carencia de datos de familiar de referencia, dado que son los primeros en identificar el declive cognitivo de los adultos por el nivel de dependencia que desarrollan.⁵⁴ Sin embargo, nuestra investigación es un precedente para la valoración de instrumentos de tamizaje adaptados a las características socioculturales de Perú, además de centrarse en la identificación temprana del deterioro cognitivo leve como predictor de demencia,⁵⁵ que brinda la posibilidad de implementar programas de intervención que limiten el impacto de la enfermedad, considerando que el costo mensual que acarrea la enfermedad, que para nuestro país es 2.5 veces más que un sueldo mínimo.³

Dentro de las investigaciones futuras, sería necesario valorar la fiabilidad del FOTO-TEST en la estimación de la función cognitiva pre-mórbida en sujetos con bajo nivel educativo, en comparación con otros test que han demostrado buenas propiedades psicométricas.⁵⁶

Referencias

1. Bottino CMC, Zevallos-bustamante SE, Lopes MA, Azevero D, Hototian S, Jacob-Filho W, et al. Combined Instruments for the Screening of Dementia in Older People with Low Education. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(1):185–90.
2. World Health Organization. Dementia: A public health priority, 2015.
3. Custodio N, Wheelock A, Thumala D, Slachevsky A. Dementia in Latin America: Epidemiological Evidence and Implications for Public Policy. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2017;9(July):1–11. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2017.00221/full>
4. Custodio N, Lira D, Herrera-Perez E, Prado LN del, Parodi J, Guevara-Silva E, et al. Cost-of-illness study in a retrospective cohort of patients with dementia in Lima, Peru. *Dement & Neuropsychol* [Internet]. 2015;9(1):32–41. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642015000100032&lang=pt
5. Llibre Rodríguez J. Demencia y enfermedad de Alzheimer: Una prioridad nacional. *Rev Cuba Salud Pública. Carta al Editor. Revista cubana de Salud Pública*; 2013;39(4):804–806.
6. Llibre Rodríguez J, Gutiérrez Herrera RF. Demencias and Alzheimer's disease in Latin America and the Caribbean. *Rev Cuba Salud Pública*. 2014;40(40(33):378–87.
7. Nitrini R, Bottino CMC, Albala C, Custodio Capuñay NS, Ketzoian C, Llibre Rodríguez JJ, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatrics*. 2009;21(4):622.
8. Borenstein AR, Mortimer JA. Alzheimer's Disease Life Course Perspectives on Risk Reduction. 2016. 428 p.
9. Skoog J, Backman K, Ribbe M, Falk H, Gudmundsson P, Thorvaldsson V, et al. A Longitudinal Study of the Mini-Mental State Examination in Late Nonagenarians and Its Relationship with Dementia, Mortality, and Education. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(6):1296–300.
10. Petersen RC, Knopman DS, Boeve BF, Jonas E, Ivnik RJ, Smith GE, et al. Mild cognitive impairment: Ten Years Later. *Arch Neurol*. 2009;66(12):1447–55.
11. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;7(3):270–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
12. Tampi RR, Tampi DJ, Chandran S, Ghori A, Durning M. Mild cognitive impairment: A comprehensive review. 2015;
13. Mitchell AJ, Malladi S. Screening and Case-Finding Tools for the Detection of Dementia. Part II: Evidence-Based Meta-Analysis of Single-Domain Tests. *Am J Geriatr Psychiatry*. American Association for Geriatric Psychiatry; 2010;18(9):783–800.

14. Silverberg NB, Ryan LM, Carrillo MC, Sperling R, Ronald C, Posner HB, et al. Assessment of cognition in early dementia. *Alzheimers Dement*. 2013;7(3):1–29.
15. Instituto Nacional de Estadística e Informática INEI. Analfabetismo y Alfabetismo. 2015. Available from: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1292/libro.pdf
16. Ardila A, Bertolucci PH, Braga LW, Castro-Caldas A, Judd T, Kosmidis MH, et al. Illiteracy: The neuropsychology of cognition without reading. *Arch Clin Neuropsychol*. 2010;25(8):689–712.
17. Mejia S, Gutiérrez LM, Villa AR, Ostrosky-Solís F. Cognition, functional status, education, and the diagnosis of dementia and mild cognitive impairment in Spanish-speaking elderly. *Appl Neuropsychol*. 2004;11(4):196–203.
18. Paddick S, Gray WK, McGuire J, Richardson J, Dotchin C, Walker RW. Cognitive screening tools for identification of dementia in illiterate and low-educated older adults, a systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatrics*. 2017;1–33.
19. Baek MJ, Kim K, Park YH, Kim S. The Validity and Reliability of the Mini-Mental State Examination-2 for Detecting Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease in a Korean Population. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163792.
20. Nelson A, Fogel BS, Faust D. Bedside cognitive screening instruments. A critical assessment. *J Nerv Ment Dis*. 1986 Feb;174(2):73–83.
21. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992 Sep;40(9):922–35.
22. Lourenço RA, Renato I, Veras Ii P. Mini-Mental State Examination: psychometric characteristics in elderly outpatients. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(4):440.
23. Contador I, Fernández-calvo B, Ramos F, Tapiasmerino E, Bermejo-Pareja F. El Fototest en el cribado de demencia en atención primaria . Réplica. *Rev Neurol*. 2011;52(11):2011.
24. Noroozian M, Shakiba A, Iran-nejad S. The impact of illiteracy on the assessment of cognition and dementia: a critical issue in the developing countries. *Int Psychogeriatrics*. 2014 Dec;26(12):2051–60.
25. Peter J, Kaiser J, Landerer V, Köstering L, Kaller CP, Heimbach B, et al. Category and design fluency in mild cognitive impairment: Performance, strategy use, and neural correlates. *Neuropsychologia*. 2016;93(June):21–9.
26. Arevalo-Rodríguez I, Smailagic N, Roqué i Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD010783(3).
27. Teresi JA. Mini-Mental State Examination (MMSE): Scaling the MMSE using item response theory (IRT). *J Clin Epidemiol*. 2007;60(3):256–9.
28. Carnero-Pardo C, Espejo-Martinez B, Lopez-Alcalde S, Espinosa-Garcia M, Saez-Zea C, Vilchez-Carrillo R, et al. Effectiveness and costs of phototest in dementia and cognitive impairment screening. *BMC Neurol* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;11(1):92. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/11/92>
29. Carnero-Pardo C, Sáez-Zea C, Montiel-Navarro L, Feria-Vilar I, Gurpegu M. Normative and reliability study of fototest. *Neurología*. 2011;26(1):20–5.
30. Carnero-Pardo C, Lendínez-González A. Utilidad del test de fluencia verbal semántica en el diagnóstico de demencia. *Rev Neurol*. 1999;29(8):709–14.
31. Montero I, León OG. A guide for naming research studies in Psychology. *Int J Clin Heal Psychol*. 2007;7(3):847–62.
32. Hernández-Sampieri, R., Fernández-Collado, C., Baptista, L. Metodología de la Investigación. 5ta. Edición. McGraw Hill, México, 2010.
33. FDA. Guidance for Industry and FDA Staff Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health Diagnostic Devices Branch Division of Biostatistics Office of Surveillance and Biometrics. 2007. 1-39 p. Available from: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071148.htm>
34. Ardila A, Ostrosky F. Guía para el Diagnóstico Neuropsicológico. 2012. 400 p. Available From: http://ineuro.cucba.udg.mx/libros/bv_guia_para_el_diagnostico_neuropsicologico.pdf
35. Yesavage J, Sheikh J. 9/Geriatric Depression Scale (GDS) Recent Evidence and Development of a Shorter Version. *Clin Gerontol* [Internet]. 1986;5:165–72. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1300/J018v05n01_09
36. Martínez J, Onís MC, Dueñas R, Albert C, Aguado C, Luque R. Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *Medifam*. 2002;12(10):620–30.
37. Campo-Arias A, Mendoza YU, Morales TS, Pino AJV, Cogollo Z. Consistencia interna, estructura factorial y confiabilidad del constructo de la Escala de Yesavage para depresión geriátrica (GDS-15) en Cartagena (Colombia). *Salud Uninorte*. 2008;24(1):2–9.
38. Herrera P MS, Saldías P, Testa N. Validation of a brief screening test to assess functional capacity in Chilean older people. *Rev Med Chil* [Internet]. 2014;142(9):1128–35. Available from: <http://www>

- scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000900006&lng=es&nrm=iso&tng=es
39. Montero S, Pelegrín MA. Revisión de las escalas de valoración de las capacidades funcionales en la enfermedad de Alzheimer. *Fisioterapia*. 2010;32(3):131–8.
 40. Gliem JA, Gliem RR. Calculating, Interpreting, and Reporting Cronbach's Alpha Reliability Coefficient for Likert-Type Scales. *Midwest Res to Pract Conf Adult, Contin Community Educ* [Internet]. 2003;(1992):82–8. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/1451722/>
 41. Robles Y. Adaptacion del mini-mental state examination [Internet]. Universidad Nacional de San Marcos; 2003. Available from: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/3303/1/robles_ay.pdf
 42. Carnero-Pardo C, Montoro-Ríos MT. Test de las fotos. *Rev Neurol*. 2004;39(9):801–6.
 43. Landis JR, Koch GG. Agreement measures for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159–74.
 44. Carnero-Pardo C, Sáez-Zea C, De la Vega Cotarelo R, Gurpegui M. Estudio FOTOTRANS: Estudio multicéntrico sobre la validez del Fototest en condiciones de práctica clínica. *Neurología*. 2012;27(2):68–75.
 45. Carnero-Pardo C. ¿Es hora de jubilar al Mini-Mental?. *Neurología*. 2013 DOI: 10.1016/j.nrl.2013.07.003
 46. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res*. Elsevier; 2009 Jan;43(4):411–31.
 47. Estévez, F., Abambari C., Atiencia, R., & Webster, F. Deterioro cognitivo y riesgo de demencia, una realidad para el Ecuador. Estudio de factores de riesgo en un grupo de pacientes jubilados del IESS en Cuenca en el año 2013. *Revista Ecuatoriana de Neurología*; 2014; 23(1): 12-17.
 48. Sarasola, D., De Luján-Calcagno, M., Sabe, L., Crivelli, L., Torralva, T., Roca, M., García-Caballero, A., & Manes, F. El Addenbrooke's Cognitive Examination en español para el diagnóstico de demencia y para la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Rev Neurol*, 2005; 41: 717-721.
 49. Zegarra-Valdivia J., & Chino B. Epidemiología del deterioro cognitivo en el sur del Perú. *Revista Latinoamericana de Ciencia Psicológica*. PSIENCIA. Artículo en Prensa.
 50. Custodio N, García A, Montesinos R, Escobar J, Bendezú L. Prevalencia de demencia en una población urbana de Lima-Perú: estudio puerta a puerta TT - Dementia prevalence in a Lima, Peru urban community: door-to-door study. *An la Fac Med* [Internet]. 2008;69(4):233–8. Available from: file:///scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832008000400003&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v69n4/a03v69n4.pdf
 51. Boone KB, Victor TL, Wen J, Razani J, Pontón M. The association between neuropsychological scores and ethnicity, language, and acculturation variables in a large patient population. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007;22(3):355–65.
 52. Albert SM, Michaels K, Padilla M, Pelton G, Bell K, Marder K, et al. Functional significance of mild cognitive impairment in elderly patients without a dementia diagnosis. [see comments]. *Am J Geriatr Psychiatry*. American Association for Geriatric Psychiatry; 1999;7(3):213–20.
 53. Pernecky R, Pohl C, Sorg C, Hartmann J, Tosic N, Grimmer T, et al. Impairment of activities of daily living requiring memory or complex reasoning as part of the MCI syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(2):158–62.
 54. Tekin S, Fairbanks LA, O'Connor S, Rosenberg S, Cummings JL. Activities of Daily Living in Alzheimer's Disease: Neuropsychiatric, Cognitive, and Medical Illness Influences. *Am J Geriatr Psychiatry*. American Association for Geriatric Psychiatry; 2001;9(1):81–6.
 55. Del Brutto O, Mera R, Zambrano M, & Del Brutto O. Cognitive Decline: prevalence and correlates in a rural Ecuatorian Community. Lesson from The Atahualpa Project.. *Revista Ecuatoriana de Neurología*; 2017; 26(2): 164-178.
 56. Pluck G, Almeida-Meza CL, Gonzalez-Lorza M, Muñoz-Ycaza R, & Trueba A. Estimación Función Cognitiva Premórbida con el Test de Acentuación de Palabras. *Revista Ecuatoriana de Neurología*; 2017; 26(3): 226-234.

Las Curvas Para Medir Circunferencia Cefálica y las Potenciales Diferencias Antropométricas en Latinoamérica y el Mundo.

Cephalic Circumference Curves And Potential Anthropometric Differences In Latin America And The World.

Reyna M. Durón¹, Edwin F. Herrera-Paz², Ámbar M. Salgado Rodríguez¹, César E. Castro Carías¹, Dulce Fernández-Rodríguez¹, Juan S. Cabrera¹, Lenin Velásquez-Godoy¹, Oscar A. Murillo¹, Perla I. Vásquez Hernández¹, Delmy A. Mejía-Mejía¹, Wendy M. Durón³

Resumen

La circunferencia cefálica (CC) es una medición que detecta alteraciones del crecimiento adecuado del cerebro. Las curvas de CC más utilizadas mundialmente son las propuestas por los CDC, NCHS y OMS. A pesar de las críticas sobre la metodología para crearlas, se han hecho actualizaciones para corregir inconsistencias. Esto ha servido para detectar y tratar oportunamente problemas de tamaño craneal tanto en los extremos pequeños (microcefalia) o grandes (macrocefalia). Algunos autores opinan que existe la necesidad de contar con curvas regionales para mejorar el valor diagnóstico de éstas en cada población. Otros, como Kenton Holden y colaboradores, han propuesto nuevas curvas que consolidan diferentes bases de datos con el objetivo de reducir el riesgo de errores en el diagnóstico de microcefalia o macrocefalia leve. Es necesario estudiar cuál es el patrón de crecimiento craneal normal de niños/as latinoamericanos por cada región o país, así como conocer las diferencias interétnicas.

Palabras clave: biometría, cefalometría, macrocefalia, microcefalia, perímetro craneal

Abstract

The cephalic circumference (CC) is a measurement that detects alterations in the proper growth of the brain. CC curves most used worldwide are those proposed by the CDC, NCHS and WHO. Despite criticism of the methodology used to create them, updates have been made to correct inconsistencies, and that has helped to detect and treat on time problems of cranial size at both the small (microcephaly) and large (macrocephaly) ends. Several authors have suggested that regional reference curves should be made, and others, like Kenton Holden and colleagues, have proposed new curves that consolidate different databases, aiming to reduce the risk of errors in the diagnosis of microcephaly or mild macrocephaly. It is necessary to study what the normal cranial growth pattern of Latin American children is for each region or country, as well as to determine the interethnic differences

Keywords: biometrics, cephalometrics, cranial perimeter, macrocephaly, microcephaly.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 1, 2019

Introducción

Las curvas de crecimiento antropométrico (cabeza, talla, peso) son una herramienta esencial para el seguimiento de la salud en niños.¹⁻³ El tamaño de la cabeza humana ha sido motivo de estudio desde varias disciplinas de la ciencia y la aparición de microcefalia relacionada a infecciones intrauterinas, especialmente por virus del Zika, ha renovado el énfasis en la práctica de medición seriada de la circunferencia cefálica (CC) o cir-

cunferencia occipito-frontal (COF).⁴⁻⁷ En este contexto, es importante la revisión de la historia, diseño, usos y el efecto de aspectos étnicos en el tamaño de los cráneos y su clasificación dentro de los percentiles de las curvas de CC disponibles. Holden y colaboradores han propuesto nuevas curvas que consolidan diferentes bases de datos; una utilidad sería evitar errores en el diagnóstico de microcefalia leve.⁸ El presente artículo revisa la literatura

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica Centroamericana, UNITEC, Tegucigalpa, Honduras

²Facultad de Medicina, Universidad Católica de Honduras, Campus San Pedro y San Pablo, San Pedro Sula, Honduras

³Unidad de Investigación Científica, Fundación Lucas para la Salud, Tegucigalpa, Honduras

Correspondencia:

Reyna M. Durón, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica Centroamericana, Zona Jacaleapa, Tegucigalpa, Honduras.

E-mail: reyna.duron@unitec.edu.hn

existente sobre el desarrollo de curvas de CC, así como nuestra experiencia con su aplicación en Honduras y el resto de Latinoamérica.

Evolución del tamaño de la cabeza humana

Como cualquier otro parámetro fisiológico o anatómico, el tamaño cerebral y craneal humano obedece principalmente a un conjunto de adaptaciones interrelacionadas y genéticamente influenciadas. Se considera que el desarrollo de la marcha en bipedestación, el desarrollo refinado de las habilidades de los miembros superiores para la manipulación de herramientas y el desarrollo de estructuras corticales y subcorticales desde el período embrionario hasta la vida extraútero y el estímulo por la interacción con el entorno—entre otros—requirió mayores tamaños cerebrales y por ende de la bóveda craneana.⁹⁻¹¹ En el crecimiento evolutivo de la cabeza humana, diversos genes neurales experimentaron una selección positiva, como por ejemplo el gen de la microcefalina, y el ASPM (*abnormal spindle-like microcephaly associated*).⁹ Las mutaciones deletéreas en estos genes producen microcefalia primaria cuando se encuentran en homocigosis.^{9,10}

El proceso adaptativo de los humanos condicionó a lo largo del tiempo, cambios en el tamaño cefálico y en la anatomía de las pelvis femeninas. Estas últimas debieron ajustar sus diámetros para dejar pasar una cabeza más grande a la hora del parto, pero sin perjudicar la biomecánica de la locomoción.¹² Consecuentemente, el parto se volvió dificultoso debiendo ser asistido, y el tamaño de la cabeza se vio restringido convirtiéndose en un parámetro crítico para la supervivencia: cabezas muy grandes no pueden pasar por el canal del parto, produciendo la muerte del niño/a por desproporción cefalopélvica. Por ende, las variantes genéticas que conducen al aumento del tamaño del cráneo se debieron haber mantenido en baja frecuencia. Se ha propuesto que la pérdida de la restricción evolutiva producida por el advenimiento de la operación cesárea podría estar permitiendo la supervivencia de variantes que conducen a cabezas más grandes.^{11,12}

Un aspecto importante en el proceso de encefalización—i.e. aumento evolutivo del tamaño del cerebro y por ende de la cabeza—es la restricción alimentaria. El tejido cerebral es caro, con un gran gasto energético, requiriendo un aumento del aporte calórico que se correlaciona con su crecimiento, tanto en la filogenia como en la ontogenia.¹³⁻¹⁴ Se han propuesto diferentes mecanismos que expliquen la fuente de este aporte creciente en la evolución de los homínidos en general, y los humanos modernos en particular. Por ejemplo, el descubrimiento del fuego trajo consigo la cocción de los alimentos, y como consecuencia una simplificación de los intestinos y del aparato masticador. La cocción permitió el acceso a calorías de fuentes anteriormente inaccesibles, tanto animales como vegetales, y la simplificación intestinal liberó energía destinada a la

digestión para la encefalización en un proceso de intercambio (trade off); aunque esta re-direccionalización energética también pudo ocurrir a partir de otros tejidos y procesos fisiológicos, como el tejido adiposo, la locomoción, el crecimiento o la reproducción. Por otro lado, la riqueza en nutrientes de los parajes costeros pudo haber provisto al cerebro en evolución de los elementos necesarios para su ulterior crecimiento, liberándolo de la restricción energética.¹³⁻¹⁶ Estos análisis muestran que el desarrollo cerebral y por ende su tamaño, están sujetos a múltiples factores.

Significancia de las medidas craneales

La CC se ha usado como una medición del desarrollo neurológico en la edad infantil, especialmente en el primer año.^{1,2,17} La CC está estrechamente relacionada con el volumen encefálico. De igual forma se ha considerado que la función cognitiva y otras funciones neurológicas están relacionadas al volumen cerebral.^{2,5,18} La evidencia existente sugiere que los hombres y mujeres adultos con CC mayor tienden a tener una mejor función cognitiva, mientras una CC pequeña se ha asociado con discapacidad intelectual.¹⁹⁻²¹ La CC es útil para detectar alteraciones del crecimiento adecuado del cerebro, siendo la macrocefalia y la microcefalia las principales patologías.^{20,22,23}

El tamaño del cráneo al nacer refleja el desarrollo cerebral intrauterino y la evolución de dicho tamaño en la vida del individuo será indicativo no solo del estado nutricional, sino del desarrollo de las conexiones cerebrales del niño, o de la presencia de patologías neurológicas que requieren intervención temprana.²⁴⁻²⁸

La microcefalia o cabeza pequeña

Se define como una CC menor o igual a 2 desviaciones estándar por debajo de la media (percentil promedio) para el sexo y la edad gestacional.³ Se considera severa cuando la medida de CC sea menor de 3 desviaciones estándar por debajo de la media para edad, sexo y edad gestacionales.²⁹ Alternativamente, se considera el diagnóstico cuando la CC está por debajo del percentil 3.³⁰

En los Estados Unidos, la frecuencia de microcefalia se estima de 6.5 a 11.9 por cada 10,000 nacimientos, dependiendo de la subpoblación, siendo los latinoamericanos el grupo con la prevalencia más alta (11.9). En el Reino Unido la frecuencia es, en promedio, de 1.53 por cada 10,000 nacimientos.^{31,32} Aunque la condición es rara, se ha reportado un aumento de casos de microcefalia en algunas localidades, como se ha investigado en Brasil desde el inicio de la epidemia por el virus del Zika.³³

En Honduras, la evidencia sugiere una relación causal entre el Zika y el aumento de la frecuencia de microcefalia. Para el caso en un estudio realizado en la ciudad de San Pedro Sula,³⁴ se encontró un aumento significativo en el número de recién nacidos con microcefalia entre los meses de julio, agosto y septiembre de 2016, que

concuere con el aumento de la epidemia de Zika unos meses antes. Se estudiaron 27 casos reportándose una CC media de 29.8 cm, con una mínima de 26 cm y una máxima de 32 cm. El 75% de las madres reportó uno o más síntomas relacionados con Zika durante el embarazo, siendo el más frecuente el exantema y el 100% de los recién nacidos presentó anomalías cerebrales en los estudios tomográficos, tales como calcificaciones intraparenquimatosas, paquigiria y colpocefalia.

La microcefalia puede ser congénita (presente al nacer) o adquirida (la cabeza deja de crecer por algún daño ocurrido después de nacer), y las causas pueden ser genéticas o ambientales (Tabla I). La microcefalia congénita puede presentarse sin otros síntomas o acompañarse de problemas neurológicos como epilepsia, problemas psicomotores y otras dificultades que podrían significar riesgo de vida del recién nacido.^{22,35-37}

El tamaño craneal es un indicador del desarrollo neurológico a partir de la evaluación indirecta de masa cerebral. En los prematuros, se espera un aumento de la CC de 0.1 a 0.6 cm por semana. Sin embargo, puede ocurrir que, durante la primera semana de vida extrauterina, el perímetro disminuya alrededor de 0.5 cm debido a la pérdida de líquido extracelular. En los recién nacidos a término se espera una ganancia promedio de 0.5 cm a la semana durante los tres primeros meses de vida. Cuando el aumento es mayor a 1.25 cm a la semana se debe sospechar la presencia de hidrocefalia o hemorragia intraventricular!

Por el contrario, si la ganancia es mínima o nula, podría existir una patología neurológica asociada con microcefalia adquirida, que debe diferenciarse de la microcefalia congénita. La diferencia estará dada por las tendencias de la curva, incluso usando a discreción los datos de ultrasonido intrauterino.

Tabla 1. Causas de microcefalia.

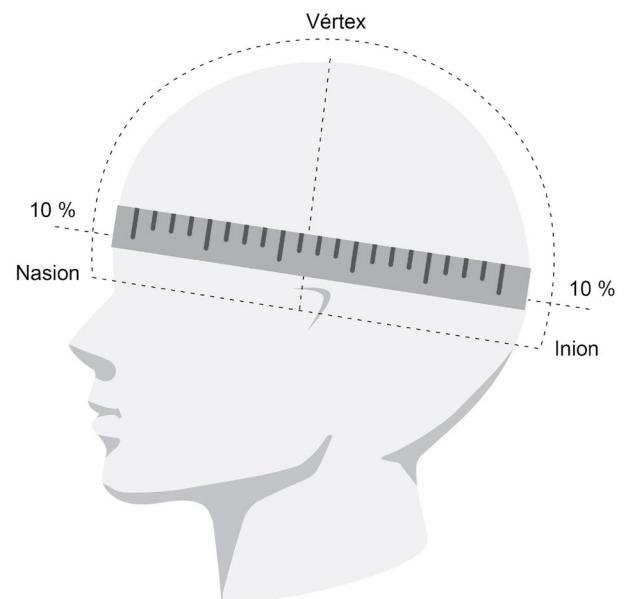
Microcefalia congénita	Microcefalia adquirida
Microcefalia primitiva esencial	Efectos de agentes nocivos fetales (radiación, ingesta de tóxicos)
Microcefalia primaria autosómica recesiva con cinco loci genéticos identificados	
Malformaciones cerebrales	Infecciones prenatales (TORCH, Zika)
Trastornos cromosómicos (síndrome de Down, Edwards, Patau, diversas inserciones y deleciones)	Infecciones postnatales (meningoencefalitis vírica, meningitis bacteriana, abscesos cerebrales)
Síndromes genéticos (síndrome de Seckel, Cornelia de Lange, Smith-Lemli Optiz, de Rett, De Angelman y otros)	Otras (encefalopatía hipóxica, asfixia por inmersión, hipoglucemia, malnutrición, deshidratación hipo o hipernatémica, enfermedades peroxisomales, enfermedades mitocondriales, traumatismo craneoencefálico).
Trastornos de la migración neuronal	

Esta es una clasificación general. Para una revisión exhaustiva de las causas de microcefalia, ver referencias 35-37.

La microcefalia adquirida (también conocida como progresiva) es una alteración en la que el perímetro craneal de un niño está en los valores normales al nacer y durante un período indefinido posterior, pero luego no aumenta con la rapidez normal y, en consecuencia, cruza los percentiles hasta bajar del segundo percentil.³⁸

En los recién nacidos pretérmino es importante utilizar la edad corregida en lugar de la edad cronológica a la hora de determinar las curvas de los diferentes parámetros antropométricos, pues la segunda puede conducir a interpretaciones erróneas sobre el adecuado crecimiento y desarrollo. De cualquier forma, el nacimiento pretérmino es por sí mismo un factor de riesgo para un menor crecimiento del cerebro y sus estructuras.³⁹⁻⁴² En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología de México, Cárdenas-López y colaboradores,¹ encontraron un aumento promedio de la CC de 0.86 ± 0.39 cm por semana en niños prematuros sanos.

La medición de la CC en un niño con sospecha de microcefalia se debe hacer desde el nacimiento, pero se debe considerar que la medida podría ser más precisa a las 24 horas de nacido o cuando no haya hematoma subgaleal. La toma de la medida puede hacerse semanal o mensual, de acuerdo con cada caso. Se debe medir al menos una vez al mes. No existe un tratamiento específico para la microcefalia, pero se puede planificar la estimulación temprana, el control nutricional, y la atención integral de la salud del niño. Debe recordarse que las cabezas pequeñas deben ser comparadas con los tamaños de CC de los padres, pues puede haber variantes gené-



La posición apropiada de la cinta métrica es sobre la circunferencia más ancha que pasa por encima de las orejas, el punto máximo del occipucio y de la glabella (entrecejo).

Figura 1. Técnica de toma de la circunferencia cefálica.

ticas en el tamaño que no tienen importancia clínica, además de que los factores genéticos dan cuenta de alrededor del 27% de la varianza.⁴³

La macrocefalia o cabeza grande

La macrocefalia es la medición de CC mayor de dos desviaciones estándar (DE) por sobre la media de una determinada edad, sexo y tiempo de gestación.²³ Se plantea que su prevalencia es de un 5% en la población general. Según la Asociación Española de Pediatría (2008) cuando la desviación del rango normal esté por arriba de tres desviaciones estándar para la media de edad, sexo y edad gestacional la constataremos como macrocefalia. Alternativamente, se considera el diagnóstico con una CC por arriba del percentil 97 (o 98 para un criterio más estricto).^{44,45}

En general, las megalencefalías son las que presentan aumento del parénquima cerebral, las hidrocefalias aumento del líquido cefalorraquídeo (LCR), y en las hiperoftosis craneales el aumento de tamaño es a expensas de la bóveda craneal. Es no sindrómica cuando se presenta aislada, mientras que en la sindrómica el aumento del cerebro se asocia con anomalías físicas y/o conductuales significativas. Finalmente, la macrocefalia puede ser genética—en cuyo caso es usualmente congénita—o adquirida. La hidrocefalia es una causa común de macrocefalia en menores de un año y consiste en la dilatación del sistema ventricular cerebral debido generalmente a obstrucción del flujo de LCR.^{46,47}

Historia de las curvas de crecimiento cefálico

Han existido varias etapas en el desarrollo de curvas para registrar el crecimiento cefálico. Entre los siglos XVII y XIX la CC solo representaba riesgo obstétrico cuando el cráneo era grande. Durante la primera mitad del siglo XX, varios grupos intentaron diseñar curvas para evaluar la antropometría y el crecimiento de los niños. Sin embargo, había dificultades metodológicas, pues incluían poblaciones poco representativas, a veces con muestras pequeñas de neonatos o niños menores de 5 años.^{17,20,21} Las primeras curvas de crecimiento para niños en los Estados Unidos fueron publicadas en 1877 por H.P. Bowditch y su equipo de la Universidad de Harvard. Los datos procedieron de una muestra de escolares de la ciudad de Boston, Massachusetts.^{48,49}

En 1968 se publicaron los primeros datos del Estudio Longitudinal Fels, que registró el crecimiento continuo del cráneo en 462 niños y niñas desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad, clasificando los tamaños en percentiles. El estudio Fels recolectó datos de 1929 a 1975 de manera longitudinal, pero se considera que la muestra era mayormente compuesta por niños alimentados con fórmula, todos de raza blanca y de clase socioeconómica media y alta, provenientes del sureste del Estado de Ohio, Estados Unidos. En 1980, Weaver y Christian documen-

taron la importancia de establecer la CC del niño comparándolo con la de los padres.^{50,51}

En 1977 el Centro Nacional para Estadísticas de Salud (National Center of Health Statistics o NCHS) de Estados Unidos publicó la primera propuesta de curvas de crecimiento considerando CC, peso y talla. En 1992 reportó los datos de la colecta de CC realizada de 1988-1994, publicando percentiles para 9,600 niños de tres meses a siete años. Posteriormente, se realizaron varios estudios con muestreos de diferente tipo para determinar la CC de los estadounidenses adultos, considerando las diferencias étnicas.^{48,52-54}

Inicialmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó a los países el uso de las curvas de crecimiento de NCHS/CDC. En 1993 la OMS inició una revisión de las medidas antropométricas en uso y durante la Asamblea Mundial de la Salud de 1994 recomendó elaborar nuevas curvas de crecimiento mediante un estudio multinacional. Este estudio se desarrolló de forma multicéntrica entre 1997 y 2003, haciendo seguimiento longitudinal de niños sanos desde el nacimiento hasta los 24 meses de edad. Además, hizo un estudio transversal de niños saludables entre 18 y 71 meses. Se recogieron medidas de crecimiento e información de salud de 8,440 lactantes y niños. El estudio tenía un componente de intervención, pues se aconsejaba a las madres a dar lactancia materna y no fumar.^{24,25}

Para el método estadístico se consideró alrededor de 30 métodos de construcción de curvas de crecimiento, incluidos tipos de distribuciones y técnicas de suavizamiento, para determinar el mejor enfoque para construir los patrones. Posteriormente seleccionaron un paquete informático pertinente. Se utilizó el método Box-Cox-power-exponential, con suavizamiento de curvas mediante splines cúbicos. Este método se adapta a diversos tipos de distribuciones, ya sean normales, asimétricas o con curtosis.⁵⁵

Una limitante de las curvas de la OMS es que se basa en una “muestra privilegiada” proveniente de 6 países: Brasil, Ghana, India, Noruega, Omán y los Estados Unidos. Se ha considerado que estas curvas son más un estándar que una referencia universal, pues las mediciones craneales se tomaron de niños sanos viviendo en condiciones favorables para su desarrollo, con historia de haber tenido lactancia materna y sin antecedentes de exposición ambiental de riesgo en la madre.⁵⁵

Las curvas de crecimiento publicadas por el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (Center for Disease Control o CDC) en el año 2002 son una versión mejorada de las curvas de valoración nutricional pediátrica existentes publicadas por el NCHS en años previos y se considera que se corrigió algunas limitaciones metodológicas detectadas en la versión de curvas del NCHS de 1977.⁵³

Para diseñar las curvas se incluyó una muestra de aproximadamente 20,000 participantes de entre uno y 18

años, considerando como variables la edad, peso, estatura y el perímetro cefálico. Se agrupó la muestra en un grupo de edad desde el nacimiento hasta los 36 meses y en otro grupo desde los dos hasta los 18 años, separándolos además por sexo. Se utilizó técnicas matemáticas para obtener curvas percentilares suavizadas, con 7 percentiles (5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95) para cada género. Estas curvas se han popularizado en Estados Unidos y luego en todo el mundo, aplicándose incluso a niños de otros continentes. Fueron adoptadas por la OMS para su uso en el ámbito internacional, sirviendo como una referencia de crecimiento para la valoración general del estado nutricional de poblaciones infantiles.^{56,57}

En 2008, el CDC en conjunto con el NCHS publicó una nueva versión de las curvas para Estados Unidos. Una adición importante que se ha hecho es la inclusión del índice de masa corporal (IMC).⁵⁸

Recientemente Rollins y colaboradores⁸ publicaron una propuesta de nuevas curvas para monitoreo de circunferencia cefálica occipito-frontal de 0 a 21 años.⁵⁹ El grupo de estudio partió que las mediciones de CC varían según la raza, nacionalidad y genética. Debido a las variaciones genéticas que hay en Estados Unidos muchos niños salían con valores alterados al momento de medir la COF pero no presentaban problemas cognitivos, problemas de crecimiento ni malformaciones congénitas. Las curvas desarrolladas en este estudio eliminaron las discordancias entre las múltiples curvas de crecimiento referenciales de NCHS, OMS y CDC, aportando un nuevo grupo de curvas de referencia de crecimiento masculino y femenino desde el nacimiento hasta los 21 años.

Después de investigar las fortalezas y las deficiencias de las curvas existentes, se utilizaron los datos con los que se construyeron estas, mediante un análisis de regresión para estimar los percentiles a partir de los datos consolidados. Como metodología se utilizó la media de COF y DE para las edades mayor o igual a 18 meses, que fueron ajustados para poder clasificar a los sujetos que participarían en el estudio. La media reportada para la COF de alguna edad en particular fue considerada la mediana de ese mismo grupo de edad; por ejemplo, si la media es siete años, la mediana sería siete años y medio. Esto tuvo el efecto de mover todos los puntos de datos hacia la derecha a partir de los tres a seis meses. Asumiendo que la COF sigue un patrón normal de distribución, las tentativas medias y DE fueron usadas para estimar la 3, 10, 25, 50, 75, 90 y 97 percentiles derivados por las puntuaciones Z correspondientes para cada estrato de edad.⁸

Posteriormente se validó el análisis con un estudio transversal y prospectivo con datos locales de 537 niños normales de uno a nueve años. De esta muestra 48% eran niñas y 52% niños, 39% caucásicos y 56% afroamericanos; y 47% en las edades de uno a cuatro años, 27% de cinco a nueve años, 17% de diez a catorce años y 9% quince a

diecinueve años. El resultado fue dos nuevas curvas de crecimiento de CC en niños y niñas que son comparables con las anteriores, pero con eliminación de discordancias y percentiles extremos.²⁸ La ventaja de estas curvas es que registran la circunferencia desde el nacimiento hasta la edad adulta. Se considera que esta propuesta reducirá la confusión o los errores en la interpretación de las mediciones normales frente a las anormales que se usan actualmente. A estas se les conoce como las “Curvas Holden de Circunferencia Cefálica Occipito-Frontal.”²⁸

Eliminando el factor de error en la técnica de medición

Importan las curvas, pero también importa la técnica de medición de CC. Una técnica inapropiada podría conducir a un mal diagnóstico. La cinta debe ser de material rígido (teflón o similar), de 1 cm de ancho y debe colocarse sobre la circunferencia más ancha que pasa por encima de las orejas, el punto máximo del occipucio y de la glabella (entrecejo). El niño debe estar sostenido en plano vertical por una segunda persona y el punto cero de la cinta debe colocarse en la parte frontal para realizar la lectura, haciendo leve presión sobre el pelo y la piel.^{1,3,19} La técnica precisa se basa en medidas estandarizadas ampliamente utilizadas en encefalografía.⁴⁰

La cinta debe pasar horizontalmente a cierta medida por encima de los puntos nasion, inion y preauriculares. El punto vértice se localiza a la mitad de la distancia (50%) entre el nasion y el inion y a la mitad de la distancia trago-trago (50%). Primero se mide la distancia que hay entre el nasion (puente nasal) y el inion (occipucio), eso representa 100% en el plano sagital. El punto para colocar la cinta está arriba del nasion e inion a 10% de esa medida sagital. Luego se mide la distancia interauricular desde el trago de un lado (punto prominente por delante del pabellón de la oreja) hasta el trago del lado opuesto, eso representa 100% en sentido coronal. El punto para colocar la cinta está arriba de los puntos preauriculares a 10% de esa medida coronal. La medición se aproxima al 0.1 cm más cercano al cero. Posteriormente, se debe graficar la medida en la curva y se debe identificar el percentil en que está.^{1,37} Es ideal brindar una copia de la curva a los familiares del niño, para facilitar el seguimiento por otro personal de salud que le atienda en el futuro. Es importante recordar que, durante la primera semana de vida, el neonato puede presentar aparentes disminuciones del perímetro en rangos de hasta 0.5 cm, explicados por la resolución de hematomas subgaleales o de edemas de tejidos blandos por fenómenos periparto.

Antropología: la diferencia antropométrica entre razas

Hoy en día en el sistema sanitario, se le da especial importancia a la medición del perímetro cefálico en los pri-

meros 36 meses de vida, con un énfasis limitado en hacer medidas en años posteriores. Los índices antropométricos son los criterios más frecuentemente utilizados para la valoración del estado nutricional y el crecimiento en los niños, debido a que son baratos, no invasivos, rápidos y proveen información sobre el estado nutricional de corto y de largo plazo de individuos y poblaciones.^{3,24,25,58}

Algunos estudios concluyen que no hay diferencias importantes entre etnias en cuanto a percentiles, pero sí pequeñas diferencias en la media. En un trabajo se comparó neonatos a término de descendencia europea, China y Sur asiática en base al peso al nacer, talla y circunferencia cefálica. Los recién nacidos de ascendencia europea pesaron 225.5g aproximadamente más que los niños chinos y 254.6g más que los niños Surasiáticos. En cambio, la diferencia de peso entre los recién nacidos chinos y surasiáticos fue de 19.1g lo cual no es tan significativo. En cuanto a la talla los recién nacidos europeos presentaron 0.89 cm más que los recién nacidos chinos y surasiáticos. La diferencia entre estos dos últimos no fue de gran importancia. La circunferencia cefálica en niños europeos fue de 0.50 cm más larga que los recién nacidos chinos, pero no fue de mucha diferencia con los surasiáticos.^{61,62}

Los autores del estudio más reciente y más grande de niños con microcefalia realizado en Alemania recomendaron el uso de las curvas de crecimiento del CDC en lugar de las de OMS porque la circunferencia occipital-frontal media de los niños en los países industrializados es mayor que los valores estándar proporcionados por la OMS.^{24,25} Para los recién nacidos canadienses nacidos antes del término (23-37 semanas de gestación), se recomendó el uso de las curvas de referencia de CC publicadas recientemente por Canadian Neonatal Network.⁶³

En cuanto a Latinoamérica, las curvas desarrolladas por la OMS se usan en toda la región y presentan un enfoque prescriptivo basado en el hecho de que las poblaciones infantiles se desarrollan y crecen de manera similar cuando las condiciones ambientales y socioeconómicas son favorables para su crecimiento. Si esto se cumple, los cerebros se pueden desarrollar hasta su máximo potencial.^{21,64}

Sin embargo, la región presenta mucha variación dependiente de la etnicidad, el mestizaje, los ingresos económicos, la educación y el acceso a salud. Las curvas en uso describen cómo crece un grupo determinado de niños y niñas en un lugar y momento dados, pero desconocemos cuánto pueden variar de otras poblaciones.⁶⁵

Ante la propuesta de algunos sobre la necesidad de desarrollar curvas regionales que reflejen las características anatómicas locales y autóctonas; para ello se tendrían que realizar estudios actualizados en las diferentes poblaciones para que las curvas reflejen una curvatura más aproximada a la real. Para tal caso, ya se realizaron estudios en Argentina. Los investigadores propusieron crear curvas basadas en mediciones de niños locales,

comparando los datos con los de la OMS. Se encontraron diferencias muy marcadas en los niños de la comunidad de Rosario en comparación con las mediciones de talla esperadas por las curvas de la OMS.⁶⁶

Por lo tanto, un aspecto que aún está en discusión es el uso de curvas como las de la OMS para evaluar a niños de grupos étnicos cuya estructura y genética es diferente a la de la “muestra privilegiada” que se usó para diseñar dichas curvas.

Honduras, el país de origen de los autores, es multiétnico, multicultural y multilingüe y se compone de diez grupos étnicos: mestizos, que son la mayoría de la sociedad nacional, los indígenas (lencas, misquitos, toluapanes, chortís, pech o payas y tawahkas), y dos de descendencia africana (garifunas y criollos-anglohablantes).^{67,68} A pesar de una amplia revisión de la literatura no se ha comprobado la existencia de estudios que comparen las medidas antropométricas entre estos grupos.

Uno de los principales objetivos de un adecuado control de crecimiento y desarrollo es determinar el percentil en el que cae la CC del niño. Para poder proporcionar fidelidad en cuanto a las curvas a utilizar, es probable que las mismas deban ser creadas a partir de una población similar a la de la población que va a ser evaluada con ellas, ya que la circunferencia cefálica también se relaciona con otras medidas antropométricas, tales como la altura y el peso.¹⁻³

Las curvas de crecimiento de la CC, peso y talla que actualmente se utiliza en el sistema de salud en Honduras, son las mismas que han servido de patrón para todos los países de Latinoamérica: las de la OMS. Sin embargo, esto podría resultar inadecuado. Por ejemplo, en estudios sobre la nutrición en la etnia Lenca hondureña se ha podido constatar una talla de -1 DE o menos con respecto a las tablas de la OMS, lo que representa un franco desplazamiento de la curva hacia la izquierda entre -1 y -2 DE.⁶⁷

La talla baja en Lencas y otras poblaciones indoeuropeas podría estar relacionada con cambios adaptativos plásticos debido a la pobre nutrición a lo largo de la vida intrauterina y postnatal, pero también es probable que adaptaciones genéticas constitutivas seleccionadas a lo largo de varios siglos de aislamiento y privación nutricional estén contribuyendo. Así, es posible que una talla baja acompañada de un CC pequeño considerado patológico según las tablas de la OMS, no lo sea en una población indígena aislada.⁶⁷ Por ello, actualmente está en curso la fase piloto de un estudio que evaluará los CC de la población hondureña con diferencias entre grupos étnicos y otros aspectos de salud (Durón y cols., en proceso).

En relación con la creación de curvas ajustadas a la población, existe cierto nivel de controversia, ya que algunos plantean que existe poca evidencia científica que justifique el gasto de tiempo, dinero y esfuerzo. Una revisión Cochrane de 2002 no encontró diferencia entre moni-

torizar el crecimiento y no hacerlo y motivó a realizar investigación científica de calidad para sustentar la creación y uso clínico de curvas de CC. Sin embargo, múltiples estudios han indicado que el uso de medidas seriadas de CC permite detectar patologías en edad temprana, muchas de las cuales pueden tener tratamiento (hidrocefalia, microcefalias asociadas a trastornos metabólicos). Igualmente, se sugiere que la microcefalia puede ser la primera pista para identificar la presencia de síndromes genéticos familiares, por lo cual es importante medir la CC de los padres.⁶⁹⁻⁷¹

Por esto y por lo expuesto a lo largo de esta revisión, es de nuestro parecer que la elaboración de curvas para diferentes grupos étnicos y regiones, incluyendo las cabezas de adultos, se hace necesaria con el objeto de refinar el diagnóstico, principalmente ante el surgimiento de posibles epidemias futuras de Zika.

Conclusiones

Actualmente se hace un uso extenso a las curvas de CC en todo el mundo. A pesar de las críticas sobre la metodología para su creación y la medición del impacto de usarlas en el control de crecimiento pediátrico, es claro que la detección de problemas de tamaño en los límites de normalidad pequeños o grandes puede ayudar a identificar diagnósticos, hacer referencias y a tratamientos oportunos. Dada la variabilidad de mezcla tri-continental y la presencia de etnias amerindias y afrodescendientes aisladas, con historias demográficas particulares, es importante determinar el patrón de crecimiento craneal normal de niños en los diferentes regiones, países o etnias de Latinoamérica, así como conocer las diferencias interétnicas y el impacto de factores socioeconómicos y de salud en dicho patrón.

Es claro que la creación de curvas de CC propias para Latinoamérica podría refinar la detección temprana de patologías con el consiguiente impacto positivo en los sistemas de salud. Una limitante para emprender tales proyectos es la estandarización y uniformización de los métodos estadísticos a utilizar, lo que se podría solventar con la creación de un consorcio latinoamericano para tal fin. Finalmente, no debemos obviar que las curvas de CC forman solo una parte de los estudios antropométricos en las poblaciones humanas, debiendo complementarse con la creación de curvas locales para otros parámetros de interés clínico.

Referencias

1. Cárdenas López C, Haua-Navarro K, Suverza-Fernández A, Perichart-Perera O. Mediciones antropométricas en el neonato. *Bol Med del Hosp Infant Mex*. 2005;62:214-224.
2. Gale CR, O'Callaghan FJ, Godfrey KM, Law CM, Martyn CN. Critical periods of brain growth and cognitive function in children. *Brain*. 2004;127:321-329.

3. Torres-Serrano AR. Crecimiento y Desarrollo. *Rev Mex Med Fis Rehab*. 2002;14:54-57.
4. De Oliveira WK, Araujo de França GV, Carmo EH, Duncan BB, de Souza Kuchenbecker R, Schmidt MI. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: A surveillance-based analysis. *Lancet*. 2017;390:861-870.
5. Parra-Saavedra M, Reefhuis J, Piraquive JP, Gilboa SM, Badell ML, Moore CA, et al. Serial head and brain imaging of 17 Fetuses with confirmed Zika Virus Infection in Colombia, South America. *Obstet Gynecol*. 2017;130:207-212.
6. Cabral CM, Nóbrega MEBD, Leite PLE, Souza MSF, Teixeira DCP, Cavalcante TF, et al. Clinical-epidemiological description of live births with microcephaly in the state of Sergipe, Brazil, 2015. *Epidemiol Serv Saude*. 2017;26:245-254.
7. Mattar S, Ojeda C, Arboleda J, Arrieta G, Bosch I, Botia I, et al. Case report: microcephaly associated with Zika virus infection, Colombia. *BMC Infect Dis*. 2017;17:423.
8. Rollins J, Collins J, Holden K. United States Head Circumference Growth Reference Charts: Birth to 21 Years. *J Pediatr*. 2010;156:907-913.
9. Mekel-Bobrov N, Gilbert SL, Evans PD, Vallender EJ, Anderson JR, Hudson RR, et al. Ongoing adaptive evolution of ASPM, a brain size determinant in *Homo sapiens*. *Science*. 2005;309:1720-1722.
10. Wang YQ, Su B. Molecular evolution of microcephalin, a gene determining human brain size. *Hum Mol Genet*. 2004;13:1131-1137.
11. Herrera-Paz EF. *Superorganismo Universal. Una Teoría de la Evolución hacia la Complejidad*. Charleston, SC: Createspace. 2014.
12. Mitteroecker P, Huttegger SM, Fischer B, Pavlicev M. Cliff-edge model of obstetric selection in humans. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2016;113:14680-14685.
13. Aiello LC, Wheeler P. The expensive-tissue hypothesis—the brain and the digestive system in human and primate evolution. *Curr Anthropol*. 1995;36:199-221.
14. Wrangham R. *Catching Fire: How cooking made us human*. Nueva York, NY: Basic Books. 2009.
15. Navarrete A, Van Schaik CP, Isler K. Energetics and the evolution of human brain size. *Nature*. 2011;480:91-93.
16. Cunnane SC, Crawford MA. Energetic and nutritional constraints on infant brain development: implications for brain expansion during human evolution. *J Hum Evol*. 2014;77:88-98.
17. OMS, Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:87-96.
18. Bartholomeusz HH, Courchesne E, Karns CM. Relationship between head circumference and brain

- volume in healthy normal toddlers, children, and adults. *Neuropediatrics*. 2002;33:239-241.
19. Bray PF, Shields WD, Wolcott GJ, Madsen JA. Occipitofrontal head circumference—an accurate measure of intracranial volume. *J Pediatr*. 1969;75:303-305.
 20. Gale CR, Walton S, Martyn CN. Fetal and postnatal head growth and risk of cognitive decline in old age. *Brain*. 2003;126:2273-2278.
 21. Gale CR, O'Callaghan FJ, Bredow M, Martyn CN, Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. The influence of head growth in fetal life, infancy, and childhood on intelligence at the ages of 4 and 8 years. *Pediatrics*. 2006;118:1486-1492.
 22. Fenichel G. Trastornos en la forma y volumen del cráneo. *Neurología pediátrica clínica*, Elsevier. 2010;6:369-386.
 23. Mallea-Escobar G, Cortés-Zepedo R, Avaria-Benaprés MA, Kleinsteuber-Sáa K. Enfrentamiento de macrocefalia en niños. *Rev Ped Elec*. 2014;11:41-53.
 24. OMS, Multicentre Growth Reference Study Group. Enrolment and baseline characteristics in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:7-15.
 25. OMS, Multicentre Growth Reference Study Group. Reliability of anthropometric measurements in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:39-47.
 26. Kessler D, Angstadt M, Sripada C. Growth Charting of Brain Connectivity Networks and the Identification of Attention Impairment in Youth. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:481-489.
 27. Harris SR. Measuring head circumference: Update on infant microcephaly. *Can Fam Physician*. 2015;61:680-704.
 28. Chaste P, Klei L, Sanders SJ, Murtha MT, Hus V, Lowe JK, et al. Adjusting head circumference for covariates in autism: clinical correlates of a highly heritable continuous trait. *Biol Psychiatry*. 2013;74:576-584.
 29. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB. Practice Parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2009;73:887-897.
 30. Woods CG, Bond J, Enard W. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): a review of clinical, molecular, and evolutionary findings. *AJHG*. 2005;76:717-728.
 31. Cragan JD, Isenburg JL, Parker SE, Alverson C, Meyer RE, Stallings EB, et al. Population based microcephaly surveillance in the United States, 2009 to 2013: An analysis of potential sources of variation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016;106:972-982.
 32. Morris JK, Rankin J, Garne E, Loane M, Greenlees R, Addor MC, et al. Prevalence of microcephaly in Europe: population based study. *BMJ*. 2016;354:4721.
 33. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible association between zika virus infection and microcephaly — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:59-62.
 34. Cruz-Alemán AM, Díaz del Valle EC. Incidencia de Microcefalia asociado al Virus del Zika en el Hospital Leonardo Martínez Valenzuela y sus características tomográficas del período de Abril de 2016 a Abril de 2017. Tesis de grado para optar al título de Doctor en Medicina 2017, Universidad Católica de Honduras.
 35. Thornton GK, Woods CG. Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? *Trend Genet*. 2009;25:501-510.
 36. Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB, et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two center study and review of the literature. *Developmental Medicine & Dev Med Child Neurol*. 2014;56:732-741.
 37. Abuelo D. Microcephaly syndromes. *Semin Pediatr Neurol*. 2007;14:118-127.
 38. Baxter PS, Rigby AS. Microcefalia adquirida: causas, patrones, efectos motores y sobre el CI, y alteraciones del crecimiento asociadas. *Pediatrics*. 2009;68:77-81.
 39. Rodriguez E, Molano-Pizarán ML, Betancourt D, Useche J. Estudio de recién nacidos pretérminos con peso inferior a 1500 gramos. *Salus*. 2009;13:8-12.
 40. American Electroencephalographic Society. Guideline thirteen: guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol*. 1994;11:111-113.
 41. D'Agostino JA, Gerdes M, Hoffman C, Manning ML, Phalen A, Bernbaum J. Provider use of corrected age during health supervision visits for premature infants. *J Pediatr Health Care*. 2013;27:172-179.
 42. Nosarti C, Al Asady MH, Frangou S, Stewart AL, Rifkin L, Murray RM. Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes. *Brain*. 2002;125:1616-1623.
 43. Kapellou O, Counsell SJ, Kennea N, Dyet L, Saeed N, Stark J, et al. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Med*. 2006;3:265.
 44. Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, Skjærven R, Irgens LM. Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data. *Am J Epidemiol*. 2007;165:734-741.
 45. Delgado-Cruz A. Macrocefalia por hidrocefalia obstructiva. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río*. 2015;19:948-955

46. Fombonne E, Rogé B, Claverie J, Courty S, Fremolle J. Microcephaly and macrocephaly in autism. *J Autism Dev Disord.* 1999;29:113-119.
47. Williams CA, Dagli A, Battaglia A. Genetic disorders associated with macrocephaly. *Am J Med Genet.* 2008;146:2023-2037.
48. Maya DG, Santos AD, Guerrero AM, Gallego JH. Patología del líquido cefalorraquídeo. Hidrocefalia, pseudotumor cerebral y síndromes de presión baja. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2015;11:4555-4562.
49. Kieffer-Escobar LF, Sánchez-Mendiola M. Uso de las curvas de crecimiento de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en niños mexicanos. *Anales Médicos.* 2002;47:189-201.
50. Hamill PVV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr.* 1979;32:607-629.
51. Weaver DD, Christian JC. Familial variation of head size and adjustment for parental head circumference. *J Pediatr.* 1980;96:990-994.
52. Guo S, Roche AF, Moore WM. Reference data for head circumference and 1-month increments from 1 to 12 months of age. *J Pediatr.* 1988;113:490-494.
53. McDowell MA, Fryar CD, Ogden CL. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 1988–1994. *Vital Health Stat.* 2009;11(249):1-68.
54. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC Growth Charts: United States. *Ad Data.* 2000;8:1-27.
55. Ramos-Galván R. Somatometría pediátrica. *Arch Invest Med.* 1975;1:83-396.
56. OMS. WHO Child Growth Standards: Growth velocity based on weight, length and head circumference: Methods and development. Ginebra, Suiza: OMS Departamento de Nutrición para la Salud y el Desarrollo. 2009.
57. Goldstein A, Haelyon U, Krolik E, Sack J. Comparison of body weight and height of Israeli school-children with the Tanner and Centers for Disease Control and Prevention Growth Charts. *Pediatrics.* 2001;108:108.
58. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 Growth Charts for the United States: Improvements to the 1977 National Center for Health Statistics Version. *Pediatrics.* 2002;109:45-60.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Health Statistics (NCHS). National Health and Nutrition Examination Survey Data. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. 2008.
60. Accardo PJ, Jaworski M. Heads up: Plotting children's head circumference. *J Pediatr.* 2010;156:871-872.
61. Lung TN. Fetal biometry in ethnic Chinese: biparietal diameter, head circumference, abdominal circumference and femur length. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:321-327.
62. Janssen PA. Standards for the measurement of birth weight, length and head circumference at term in neonates of European, Chinese and South Asian ancestry. *Open Med.* 2007;10:74-88.
63. Canadian Paediatric Society. Promoting optimal monitoring of child growth in Canada: using the new WHO growth charts. *Paediatr Child Health.* 2010;15:77–79.
64. OMS, Multicentre Growth Reference Study Group. Assessment of differences in linear growth among populations in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:56-65.
65. Onis M. Crecimiento en niños amamantados. Nuevas gráficas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud basadas en niños amamantados. *PRONAP.* 2005;2:133-140.
66. Sguassero Y, Moyano C, Aronna A, Fain H, Orellano A, Carroli B, Validación clínica de los nuevos estándares de crecimiento de la OMS: Análisis de los resultados antropométricos en niños de 0 a 5 años de la ciudad de Rosario Argentina, *Arch Argent Pediatr.* 2008;106(3):198-204.
67. Herrera-Paz EF. Un tesoro genético en las costas hondureñas. *Biodemografía de los garífunas y otros grupos étnicos de Honduras.* San Pedro Sula, Honduras: Hondupres. 2017.
68. Santos-Fernández WJ, Jones-Turcios GS, Ávila-Valle GL, Portillo-Canales S, Orellana-Áragon E, Mayorga Á, et al. Comparison of the prevalence of bronchial asthma in school-aged children and adolescents on Roatán Island and in other coastal communities in Honduras. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2016;79:124-135.
69. Garner P, Panpanich R, Logan S. Is routine growth monitoring effective? A systematic review of trials. *Arch Dis Child.* 2000;82:197-201.
70. Panpanich R, Garner P. Growth monitoring in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD001443.
71. Molinero I, Broman-Fulks J, Lyons MJ, Matheus MG, Chaubey A, DuPont BR, et al. Importance of genetic testing in global health during the evaluation of familial microcephaly. *Clin Case Rep.* 2016;4:968-971.

La Actividad Embrionaria Espontánea de las Redes Neuronales y su Función en la Maduración Sináptica.

Embryonic Spontaneous Network Activity And Its Role On Synaptic Development.

Carlos González-Islas,¹ Miguel Angel García-Bereguai²

Resumen

Los circuitos neuronales embrionarios poseen propiedades transitorias que originan una forma especial de actividad eléctrica conocida como Actividad Embrionaria Espontánea (AEE). La AEE se manifiesta tan pronto como las conexiones sinápticas se establecen, y consiste en descargas de potenciales de acción que ocurren sincrónicamente en la mayoría de las neuronas que componen el circuito, seguidas por largos periodos silentes en donde la excitabilidad se recupera paulatinamente para poder generar un nuevo episodio. Este tipo de actividad neuronal permite un alto grado de sincronización entre las neuronas de los circuitos en desarrollo y contribuye a la construcción y maduración sinápticas. Diversas regiones del sistema nervioso embrionario de los vertebrados presentan AEE ya que su manifestación depende de propiedades que comparten la mayoría de las redes neuronales en desarrollo: una conectividad intercelular redundante y el hecho de que el neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA) es excitatorio durante el desarrollo embrionario (En el sistema nervioso adulto GABA es inhibitorio). En esta revisión discutimos la idea de que la presencia de AEE podría contribuir a establecer la fuerza sináptica de las sinapsis glutamatérgicas y GABAérgicas en un momento en el que ambas comparten una naturaleza excitadora, utilizando un mismo mecanismo de plasticidad sináptica conocido como plasticidad homeostática.

Palabras clave: Actividad embrionaria espontánea, plasticidad homeostática, desarrollo embrionario.

Abstract

Embryonic neural networks exhibit a temporary special form of electrical activity known as Spontaneous Network Activity (SNA). SNA occurs as soon as synaptic connections are established and consists on synchronized action potential firing for most of the neurons on the network, followed by long silents periods where network excitability is gradually recovered till a new SNA episode can happen. This kind of neural activity allows a high level of synchronization among neurons on developing networks, contributing to synaptic connection and maturation. SNA has been described in several regions of the developing nervous system due to conserved properties among developing neural networks: redundant intercellular connectivity and the fact that the neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) is excitatory during early embryonic development (GABA is inhibitory in the adult nervous system). In this review we discuss the hypothesis that SNA contributes to synaptic strength for glutamatergic and gabaergic synapsis while both of them are excitatory, by using the same synaptic plasticity mechanism known as homeostatic plasticity.

Keywords: Spontaneous network activity, homeostatic plasticity, embryonic development

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 1, 2019

Introducción

En el transcurso del desarrollo embrionario, los circuitos neuronales deben alcanzar un nivel preciso de excitabilidad. Esto es un logro admirable si consideramos los enormes retos a los que dichos circuitos se enfrentan, ya que el sistema nervioso (SN) se desarrolla en medio de constantes cambios en el número, la anatomía, la loca-

lización y las propiedades de las neuronas que lo constituyen y de la conectividad que establecen entre sí. Sin embargo, en algunas ocasiones puede ocurrir que dicho nivel adecuado de excitabilidad no se alcance o bien se sobrepase y dando origen a convulsiones y otras manifestaciones de hiperexcitabilidad anormal en el recién

¹MSc. PhD candidate, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA (USA).
Doctorado en Ciencias Biológicas Universidad Autónoma de Tlaxcala.
Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta. Tlaxcala, México.

²PhD, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de las Américas. Quito (Ecuador).
Laboratorio de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Ciencias de la Vida.
Escuela Superior Politécnica del Litoral. Guayaquil (Ecuador).

Correspondencia:
Miguel Angel García-Bereguai
E-mail: magbereguai@gmail.com

nacido. En particular, la incidencia de convulsiones es particularmente alta en los recién nacidos y su presencia podría indicar disfunciones neurológicas que pueden derivar en discapacidades motoras o cognitivas.^{1,2} De ahí la enorme importancia que tiene el estudiar los procesos embrionarios que contribuyen a establecer las propiedades funcionales de las sinapsis en el SN en desarrollo. En este artículo de revisión, los autores detallan diferentes aspectos de los mecanismos moleculares de plasticidad sináptica homeostática que modulan la maduración de las sinapsis durante el desarrollo y su relación con la actividad embrionaria espontánea. Con nuestra experiencia de más de una década en el campo de estudio con diversas publicaciones en el dicho área de conocimiento, discutimos nuestras aportaciones así como detallamos un total de 34 referencias bibliográficas en revistas internacionales de alto impacto que a nuestro juicio son fundamentales para definir el estado del arte de la relación entre plasticidad sináptica homeostática y la actividad embrionaria espontánea, accesibles todas ellas a través de bases de datos reconocidas como PubMed o Scopus.

Conexiones Sinápticas

Por su modo de funcionamiento las sinapsis son de dos tipos: eléctricas y químicas. En las sinapsis eléctricas las señales nerviosas se transmiten directamente mediante la transferencia de carga eléctrica de una neurona a la otra a través de los pequeños poros de las uniones en hendidura (gap-junctions); en estas sinapsis la transmisión es instantánea y en general bi-direccional, pero resultan difícil de regular. Por otro lado, las sinapsis químicas son más versátiles y tienen mayores posibilidades de modulación pues el paso de las señales eléctricas requiere la mediación de mensajeros químicos conocidos como neurotransmisores que, al ser liberados por las neuronas presinápticas, se unen a receptores específicos ubicados en la membrana de las neuronas postsinápticas. La unión del neurotransmisor a su receptor induce cambios conformacionales en éste que le permite conducir corrientes iónicas y con esto transmitir la excitabilidad. En general, la naturaleza excitatoria o inhibitoria de la transmisión entre neuronas depende de la clase de neurotransmisores que la neurona presináptica libere, de la clase de receptores presentes en la membrana postsináptica y de la diferencia entre el potencial de reposo de la membrana y el valor del potencial de equilibrio de la corriente iónica inducida (fuerza electromotriz para los iones permeantes). Como se explicará más adelante las modificaciones en el potencial de equilibrio para los iones que permean a través de los receptores postsinápticos son de gran importancia en el proceso de maduración sináptica.

El establecimiento del balance funcional entre sinapsis excitadoras e inhibitoras debe sortear dos obstáculos primordiales: en primer término, durante el desa-

rollo se forman muchas más conexiones sinápticas de las que finalmente se establecen y operan en el SN maduro; de ahí que en algún momento de la maduración sináptica deben eliminarse las conexiones redundantes.³ Otro reto lo plantea el hecho de que el GABA, que es el principal neurotransmisor inhibitorio en el SN adulto, actúa como neurotransmisor excitador durante gran parte del periodo embrionario.^{4,5} El GABA excita a las neuronas inmaduras porque estas acumulan iones cloruro (que son los iones permeantes a través de los receptores ionotrópicos sensibles al GABA) concentrándolos en el interior celular. Cuando el GABA activa a su receptor, las cargas negativas del cloruro salen de la célula a través de los receptores al GABA y depolarizan a la membrana. En contraste, en las neuronas adultas existen sistemas transportadores de cloruro capaces de establecer una concentración intracelular tan baja que se invierte el sentido del flujo iónico a través de los receptores ionotrópicos del GABA, lo que provoca la hiperpolarización de la membrana postsináptica, convirtiendo al GABA en un neurotransmisor inhibitorio.⁶ La redundancia en el número de conexiones sinápticas y el hecho de que tanto la neurotransmisión glutamatérgica como la GABAérgica sean excitadoras se conjugan para crear la hiperexcitabilidad que es una de las características más notables de las redes neuronales en desarrollo.⁶

Actividad neuronal y la maduración de las conexiones sinápticas

Tradicionalmente, se distinguen dos fases en el desarrollo de los circuitos neuronales. Una primera fase, donde diferentes factores tróficos dirigen la expresión de genes implicados en procesos de proliferación, migración y diferenciación neuronal, sin que la excitabilidad del sistema tenga ninguna implicación. En una segunda fase la actividad nerviosa evocada por señales provenientes de los órganos de los sentidos dirige el proceso de refinamiento de la conectividad redundante inicial.⁷ Esta visión ha sido modificada por evidencias más recientes que indican que la actividad neuronal intrínseca de los circuitos afecta el desarrollo de los mismos desde estadios mucho más tempranos. Por ejemplo, se ha descrito que bloqueando la actividad química y eléctrica en neuronas inmaduras se trastornan procesos tales como el establecimiento del fenotipo neuronal⁸ o la expresión genética.⁹ Incluso otros autores sugieren que la actividad evocada por señales sensoriales sencillamente funcionaría como un agente modulador de la maduración de las sinapsis a través de su interacción con la actividad neuronal espontánea, siendo esta última la actividad neuronal más importante para la maduración sináptica.⁷

Formación de las Columnas de Dominancia Ocular como ejemplo de maduración sináptica

Un ejemplo cuyo estudio ha servido para re-evaluar

el papel de la actividad neuronal en la maduración sináptica, es el desarrollo de las llamadas columnas de dominancia ocular (CDO). Las CDO son conjuntos de neuronas de la corteza visual de diversos mamíferos, que se agrupan en columnas de entre 400 μ m y 1 mm de ancho, perpendiculares a la superficie cortical, que corren más o menos paralelas las unas a las otras formando un mosaico de zonas que responden preferencialmente a las señales provenientes de un ojo y se alternan con otras zonas que responden mayoritariamente al otro ojo.¹⁰ David Hubel y Torsten Wiesel descubrieron que ocluyendo la visión de un ojo en gatos recién nacidos, la segregación de las CDO se veía severamente distorsionada siempre y cuando dicha manipulación se realice dentro de un lapso específico del desarrollo postnatal que estos autores llamaron periodo crítico.¹⁰ Para Hubel y Wiesel este resultado indicaba que la experiencia visual era determinante para establecer la organización columnar en la corteza visual. Esta conclusión pareció ser corroborada usando las técnicas anatomofisiológicas del momento.¹¹ Sin embargo, pronto surgieron observaciones que contradecían dicha idea. Por ejemplo: no todas las especies con visión binocular presentan CDO, o usando técnicas más modernas, se ha encontrado que las CDO se empiezan a formar mucho antes del llamado periodo crítico.¹² Hoy se sabe que el desarrollo de las CDO ocurre en dos etapas: una de establecimiento inicial, que utiliza actividad neuronal intrínseca o espontánea y otra más tardía que corresponde al periodo crítico y que requiere de actividad neuronal estructurada y evocada.¹³ Antes del establecimiento de la visión, se ha descubierto la presencia de señales en la corteza visual que provienen de la retina y se ha demostrado que influyen en el refinamiento de las proyecciones de la propia retina. Estas señales son producidas por ondas depolarizantes generadas espontáneamente por una red de interneuronas colinérgicas, las células amacrinas estelares, que causan que las células ganglionares de la retina disparen ráfagas de potenciales de acción que finalmente salen de la retina para transmitirse a la corteza visual.¹⁴

Actividad Embrionaria Espontánea

Diversas formas de actividad embrionaria espontánea (AEE) como la que origina las ondas depolarizantes en la retina se han descrito en la mayoría de los circuitos en desarrollo incluyendo al hipocampo, la corteza cerebral, el tronco del encéfalo y la médula espinal¹⁵ y son una característica conspicua del SN en desarrollo. La AEE se cree sirve como fuente de depolarizaciones en los circuitos neuronales en desarrollo que contribuyen a su maduración.⁵ En la médula espinal esta actividad se manifiesta como ráfagas episódicas de potenciales de acción que duran varios segundos, seguidas por periodos silentes relativamente más prolongados llamados intervalos entre episodios (Figura 1). Los episodios de AEE son resultado

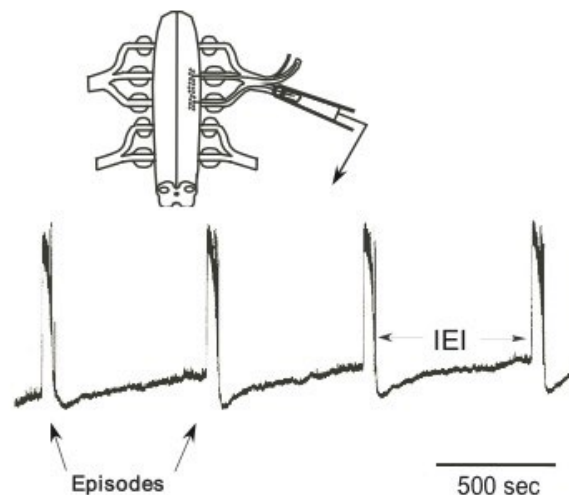


Figura 1. Trazo del registro de potencial extracelular de un nervio muscular de un embrión de pollo mostrando la ocurrencia regular de episodios de Actividad Embrionaria Espontánea (AEE) separados por los Intervalos entre Episodios (IEI). En el esquema se muestra la disposición del electrodo de succión que registra el potencial del nervio muscular en una médula espinal aislada.

de la naturaleza altamente excitable de los circuitos espinales embrionarios en los que la transmisión GABAérgica es excitadora y la conectividad es altamente redundante.¹⁵ Durante los episodios de AEE muchas neuronas disparan potenciales de acción y experimentan incrementos agudos en la concentración intracelular de calcio que resulta importante en varios aspectos del desarrollo.¹⁶ Los episodios de AEE en la médula espinal reclutan a la mayoría de las neuronas espinales incluyendo a las motoneuronas que inervan los músculos de las extremidades. La activación de estas motoneuronas se traduce en los llamados movimientos embrionarios de las extremidades (patadas fetales en el humano) que se observan en diferentes especies y se restringen a un lapso particular del desarrollo embrionario.¹⁵ Se ha demostrado que la AEE espinal es importante para dirigir los axones de las motoneuronas a sus músculos diana¹⁷ y para el desarrollo apropiado de los músculos y las articulaciones.¹⁸ En nuestro laboratorio hemos estudiado como esta actividad está relacionada con los mecanismos que determinan la fuerza de las conexiones sinápticas en la médula espinal embrionaria.¹⁹⁻²⁴

Como se ha mencionado anteriormente, los circuitos neuronales en desarrollo tienden a ser espontáneamente activos, aunque el tipo exacto de actividad depende del nivel de diferenciación de las neuronas y del grado en que éstas se establecen como redes neuronales. Por ejemplo, antes del establecimiento de las sinapsis químicas se pueden observar potenciales de acción espontáneos en células individuales u ondas de elevaciones transitorias del calcio intracelular en grupos de neuronas conectadas por sinapsis eléctricas que se coordinan a través de las uniones en hendidura.¹⁶ Tan pronto como las sinapsis químicas

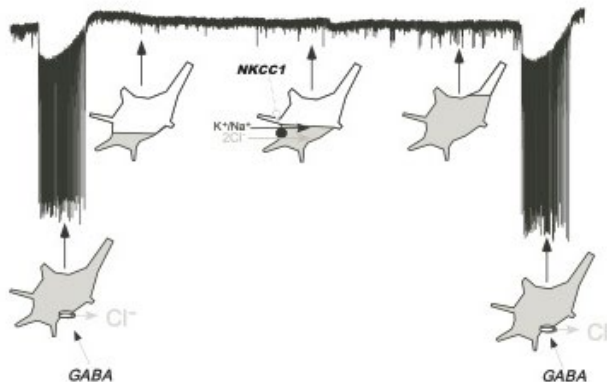


Figura 2. Episodios y modulación de la concentración de cloruro intracelular por el transportador de cloruro NKCC1. Trazo corresponde a un registro de corriente en una motoneurona bajo fijación de voltaje en la modalidad de célula completa mostrando el gradual incremento en la amplitud de las corrientes postsinápticas en miniatura durante el IeE. Los esquemas muestran la salida de cloro durante los episodios y su re-acumulación por la acción de los NKCC1 durante el IeE.

micas se establecen, aparece la AEE que es un tipo de actividad espontánea distinta que se caracteriza por estar dirigida por la red neuronal y no depender de la conectividad sináptica específica ni de la actividad de neuronas marcapasos, sino que depende exclusivamente de la neurotransmisión sináptica.¹⁵

Actividad Embrionaria Espontánea en la médula espinal en desarrollo

Inmediatamente después de un episodio de AEE, la red neuronal espinal disminuye su excitabilidad pero lentamente se recupera en el intervalo entre episodios (IeE). Varias observaciones apoyan esta conclusión: i) Los reflejos evocados al inicio del IeE son más débiles que a hacia el final²² ii) La amplitud cuántica, es decir la amplitud de las corrientes producidas por la liberación de una sola vesícula de neurotransmisor (también conocidas como corrientes postsinápticas en miniatura) disminuye inmediatamente después de un episodio y también se recupera en el curso del IeE!^{19,22} iii) Las neuronas espinales se encuentran hiperpolarizadas (aproximadamente en 10 mV) y se repolarizan progresivamente (de 0.5 a 1 mV por minuto) en el transcurso del IeE.²² Así, después del episodio las neuronas espinales se encuentran ligeramente hiperpolarizadas, la fuerza de sus sinapsis (medida por la amplitud de las corrientes postsinápticas en miniatura) en su punto más bajo y no disparan potenciales de acción. En el transcurso del IeE las neuronas gradualmente se depolarizan, la fuerza de sus sinapsis se incrementa (cada vesícula de neurotransmisor liberada evoca potenciales de mayor amplitud) y, eventualmente hacia el final del IeE, algunas alcanzan el umbral de disparo de su

potencial de acción y al incrementarse el número de motoneuronas disparando potenciales de acción, se reclutan las interneuronas que interconectan a los circuitos espinales y así, con la mayoría de las neuronas espinales reclutadas, se dispara un nuevo episodio de AEE con la misma amplitud que el anterior.²⁵

Papel de la transmisión GABAérgica en la Actividad Embrionaria Espontánea espinal

La transmisión sináptica GABAérgica ocupa un papel central en la modulación de la excitabilidad de los circuitos neuronales durante el desarrollo de la médula espinal.^{22,23,24} La fuente de la gradual depolarización que ocurre durante el IeE es una corriente GABAérgica que se fortalece progresivamente.²² A su vez, la modulación de las corrientes GABAérgicas es el resultado de la actividad del transportador de cloruro NKCC1. El cloruro intracelular sufre cambios significativos en el transcurso de la AEE (Figura 2); cuando ocurre un episodio, los receptores para el GABA se activan masivamente abriendo un flujo de cloruro que puede reducir la concentración intracelular de este ion en aproximadamente 15 mM.²² Esto desplaza el potencial de equilibrio para el cloruro a un valor mas hiperpolarizado y por lo tanto reduce la fuerza electromotriz para el flujo de dicho ion. Una vez que el episodio finaliza la concentración intracelular del cloruro comienza a aumentar gracias a la actividad de los transportadores NKCC1.²² Al aumentar la concentración de cloruro intracelular, la fuerza electromotriz para éste también se incrementa lo cual a su vez aumenta la amplitud de las corrientes GABAérgicas y como consecuencia, acerca al potencial de membrana al umbral de disparo de sus potenciales de acción.¹⁵ De esta forma, los cambios en la concentración intracelular del cloruro influyen en la periodicidad de los episodios de AEE a través de las corrientes GABAérgicas y de manera recíproca se podría decir que la AEE regula la fuerza sináptica GABAérgica, debilitándola después de un episodio y permitiendo su recuperación durante los IeE. Cabría entonces preguntarse si la AEE puede regular la fuerza sináptica a largo plazo.

Actividad neuronal en el desarrollo. Papel de la plasticidad sináptica

Como hemos mencionado anteriormente, la actividad neuronal es un factor importante en el proceso de formación y maduración de los circuitos neuronales. Pero, ¿Cuál es específicamente el papel de esa actividad? ¿Es un papel permisivo que refina las estructuras construídas por un plan predeterminado? O, ¿Es un papel constructivo que puede determinar las propiedades de las sinapsis o las conductancias iónicas de las membranas? Un primer indicio para resolver este dilema se puede encontrar en el postulado de Donald Hebb de que "las neuronas que disparan al unisono se conectan entre ellas" ("*cells that fire*

together wire together"²⁶). La plasticidad "hebbiana" se refiere a las modificaciones sinápticas de larga duración (fortaleciéndolas o debilitándolas) que son específicas de cada sinapsis y dependen de la correlación entre los disparos de potenciales de acción pre y postsinápticos.^{26,28} El principio hebbiano para la modificación uso-dependiente de la fuerza sináptica ha sido enormemente útil y constituye el mejor modelo para explicar tanto cómo se almacena la información en el SN^{26,28} y como ocurre el proceso de refinamiento de las sinapsis redundantes.^{29,30} El problema con este principio radica en su naturaleza de retroalimentación positiva, ya que las sinapsis que son efectivas para excitar a la neurona postsináptica se continúan fortaleciendo constantemente y potencialmente podrían desestabilizar las tasas de disparo de potenciales de acción incrementándolas excesivamente. Una forma de evitar este problema sería la presencia de un proceso que asegure "homeostáticamente" que la red neuronal o las células individuales permanezcan dentro de un rango fisiológicamente apropiado de actividad eléctrica. Tal mecanismo existe y ha sido llamado "plasticidad homeostática". Los mecanismos de los que se vale este proceso para cumplir su cometido son la regulación a largo plazo de la excitabilidad neuronal y la regulación de la fuerza sináptica.^{31,33}

La mayoría de los estudios realizados hasta el momento se han enfocado en los cambios compensatorios en la fuerza sináptica. Así, en cultivos neuronales, cuando los niveles de actividad se reducen o incrementan crónicamente, la fuerza de las sinapsis glutamatérgicas y GABAérgicas cambian en una dirección que busca compensar a la modificación experimental de la actividad. De esta manera, cuando se reducen los niveles de actividad experimentalmente, la fuerza sináptica de las sinapsis AMPAérgicas se incrementa y la de las GABAérgicas disminuye (en estos experimentos las corrientes GABAérgicas eran inhibitorias). Por el contrario, cuando la actividad se incrementa experimentalmente la fuerza sináptica de las sinapsis AMPAérgicas disminuye y la de las GABAérgicas aumenta.³¹ En cada caso el cambio en la fuerza sináptica actúa en la dirección que tiende a restablecer los niveles de actividad original y como consecuencia la actividad de la red neuronal puede regularse homeostáticamente a sí misma.

Plasticidad homeostática como mecanismo de maduración de las conexiones sinápticas

En nuestros estudios, hemos explorado la posibilidad de que la AEE pudiese regular de una manera homeostática la fuerza sináptica de las conexiones sinápticas de los circuitos espinales. Después de reducir la AEE en la médula espinal de embriones de pollo mediante la inyección en ovo de lidocaína (un bloqueante de los canales de sodio responsables de la fase inicial de los potenciales de acción) por dos días, la fuerza sináptica de las sinapsis

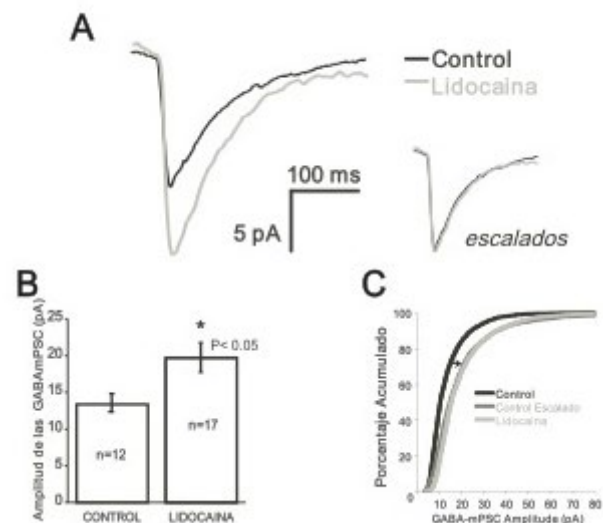


Figura 3. La amplitud de las corrientes GABAérgicas postsinápticas miniatura aumenta después de reducir crónicamente las AEE en ovo. A) Trazo promedio de las corrientes GABAérgicas postsinápticas miniatura en embriones control (línea negra) y en los tratados con lidocaína (línea gris). B) Gráfica de barras mostrando el incremento en la amplitud de las corrientes GABAérgicas postsinápticas miniatura, como medida del incremento en la fuerza sináptica en los embriones tratados con lidocaína. C) La distribución acumulativa (DA) de las amplitudes de las corrientes GABAérgicas postsinápticas miniatura en control (línea negra) puede ser "escalada por sobreponerse a la DA de las corrientes miniatura registradas en embriones tratados con lidocaína (línea gris oscura) usando un solo factor multiplicativo.

glutamatérgicas y GABAérgicas se incrementaron de manera compensatoria para aumentar la excitabilidad de la médula espinal y así mantener un nivel adecuado de AEE¹⁹ (Figura 3). Más recientemente hemos encontrado que manipulaciones experimentales que aumentan la AEE en ovo disparan a su vez la reducción compensatoria de la fuerza sináptica en ambos tipos de sinapsis.²⁰ Estos resultados son consistentes con la idea de que la plasticidad homeostática es un proceso bi-direccional en la médula espinal embrionaria, y dado que la AEE es capaz de regular coordinadamente la fuerza sináptica de todas las conexiones -puesto que todas las conexiones son excitadoras- la AEE controlaría de una forma mecanísticamente similar el balance inicial de las sinapsis excitadoras y de las que al madurar serán inhibitorias.

¿Cuáles son los mecanismos responsables de la plasticidad homeostática en la médula espinal embrionaria?

En los experimentos realizados en cultivos neuronales se han descrito cambios tanto en los receptores postsinápticos como en el contenido de neurotransmisores en la vesículas de secreción. En otros sistemas, se ha encontrado que el número de receptores, la composición de sus subunidades y su proporción relativa cambian. También se han reportado cambios en el contenido de neurotransmisor en las vesículas de secreción como

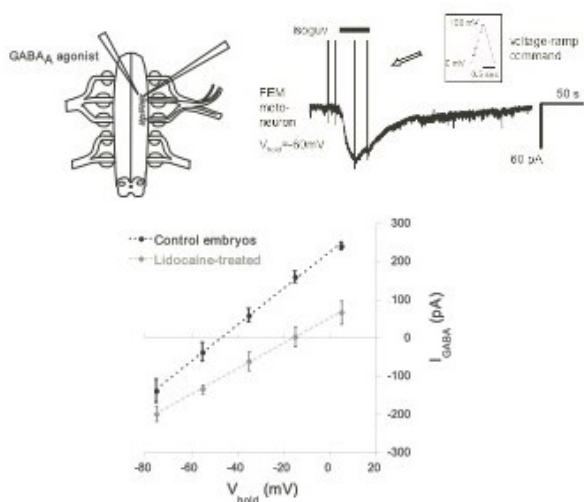


Figura 4. El potencial de equilibrio para las corrientes GABAérgicas se desplaza a un valor más depolarizado en los embriones tratados con lidocaína. Esquema mostrando la configuración empleada para registrar el potencial de equilibrio para las corrientes GABAérgicas. Los registros de corriente en motoneuronas bajo fijación de voltaje en la modalidad de "patch perforado" fueron hechos inmediatamente después de aplicar un agonista GABAérgico (isoguvaina). Rampas de voltaje se aplicaron a las motoneuronas antes y después de la aplicación del agonista para construir las curvas Corriente-Voltaje para motoneuronas control y tratadas con lidocaína. El potencial de inversión se desplazó de -46mV en controles a -15mV en los embriones tratados con lidocaína.

respuesta a las manipulaciones de la actividad de diversos circuitos.³² Nosotros hemos encontrado dos novedosos mecanismos en la médula espinal embrionaria. En el caso de las sinapsis glutamatérgicas el bloqueo crónico de la AEE dispara una substitución de los receptores glutamatérgicos nativos por un subtipo que presenta mayor conductancia (conduce más corriente cuando se activa) que además es permeable al calcio, lo que tendría además mayores consecuencias plásticas al ser el calcio un importante mensajero intracelular.²¹ En el caso de las sinapsis GABAérgicas el mecanismo para incrementar la fuerza sináptica resultó completamente inesperado. Como se ha explicado anteriormente, dado que el potencial de inversión para las corrientes GABAérgicas es modulado por la AEE, nosotros nos preguntamos si era posible que los transportadores que acumulan cloruro en el interior de las neuronas (NKCC1) fueran más numerosos o estuvieran más activos en los embriones tratados crónicamente con lidocaína que suprime la AEE. Esto aumentaría la concentración intracelular del cloruro y consecuentemente la fuerza electromotriz para este ion. Así, nosotros investigamos (Figura 4) si el potencial de inversión para las corrientes GABAérgicas se torna más depolarizado en los embriones tratados con lidocaína (esto se esperaría que sucediera si la concentración intracelular de cloruro fuera más elevada en los embriones tratados) y, en efecto,

encontramos que el mecanismo homeostático empleado para incrementar la fuerza sináptica de las sinapsis GABAérgicas es mediado por un incremento en la acumulación del cloruro que produce un desplazamiento en la dirección depolarizante del potencial de inversión de las corrientes GABAérgicas.^{24,33,34} De hecho, se han descrito desplazamientos similares del potencial de inversión para las corrientes GABAérgicas en varias patologías neuronales lo que sugiere que alteraciones en los mecanismos moleculares involucrados en la plasticidad sináptica homeostática pudieran constituir una agente etiológico de las mismas.^{32,33,34}

Conclusiones

- Los circuitos neuronales en desarrollo exhiben propiedades transitorias que dan origen a una forma de actividad periódica y altamente integrada llamada Actividad Embrionaria Espontánea (AEE).
- La AEE permite un alto grado de sincronización entre las neuronas de un circuito neuronal y puede participar en la construcción y maduración de sus conexiones sinápticas.
- Mediante la plasticidad homeostática, la AEE en la médula espinal puede regular la fuerza de las sinapsis espinales de manera que se mantengan los niveles de actividad apropiados para el correcto desarrollo de las extremidades.
- Al ajustar coordinadamente las fuerzas sinápticas de las sinapsis GABAérgicas y glutamatérgicas, la AEE está en posición de dirigir un desarrollo inicial balanceado de los sistemas excitadores e inhibidores en un periodo en el que ambos comparten una naturaleza depolarizante.
- Finalmente, destacar que pese a las evidencias acumuladas en la bibliografía en apoyo a las conclusiones descritas, si bien hay consenso en cuanto a la implicación de la AEE y la maduración sináptica, hoy existen algunas discrepancias sobre los mecanismos moleculares involucrados a nivel de las sinapsis. La limitación fundamental para muchos de estos estudios es que han sido desarrollados en modelos in vitro (con excepciones como los experimentos de dominancia ocular descritos). Además, son necesarias investigaciones futuras para determinar la implicación de la alteración de los mecanismos de plasticidad homeostática tanto en neuropatologías del desarrollo como en adultos.

Rerferencias

1. Pisani F, Cerminara C, Fusco C, y Sisti L. Neonatal status epilepticus vs recurrent neonatal seizures: clinical findings and outcome. *Neurology*. 2007. 69(23): 2177–2185.

2. Yépez Erazo I, Zambrano Arteaga J and Dr. Vásquez González E. Estudio de ochenta pacientes con Epilepsia Benigna de la Niñez con Espigas Centrotemporales. *Rev. Ecuat. Neurol.* 2006. 15 (1).
3. Kano M, Hashimoto K. Synapse elimination in the central nervous system. *Curr Opin Neurobiol.* 2009. 19(2): 154-61.
4. Cherubini E, Gaiarsa JL, Ben-Ari Y. GABA: an excitatory transmitter in early postnatal life. *Trends Neurosci.* 1991. 14(12): 515-9.
5. Roussó T, Cordero A, Rodríguez Y, Suárez I and Alonso E. Aspectos Históricos del Tratamiento Farmacológico de la Epilepsia. *Rev. Ecuat. Neurol.* 2003. 12(1).
6. Ben-Ari Y. Developing networks play a similar melody. *Trends Neurosci.* 2001. 24(6): 353-60.
7. Katz LC y Shatz CJ. Synaptic activity and the construction of cortical circuits, *Science.* 1996. 274: 1133-1138.
8. Borodinsky, LN, Root CM, Cronin JA, Sann SB, Gu X y Spitzer NC. Activity-dependent homeostatic specification of transmitter expression in embryonic neurons. *Nature.* 2004. 429: 523-530.
9. West AE, Greenberg ME. Neuronal activity-regulated gene transcription in synapse development and cognitive function. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011. 1: 3(6).
10. Hubel DH y Wiesel TN. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol,* 1962. 160:106-154.
11. LeVay S, Stryker MP, Shatz CJ. Ocular dominance columns and their development in layer IV of the cat's visual cortex: a quantitative study. *J Comp Neurol.* 1978. 179(1): 223-44.
12. Feller MB. Spontaneous correlated activity in developing neural circuits. *Neuron.* 1999. 22(4): 653-6.
13. Crowley JC, Katz LC. Development of cortical circuits: lessons from ocular dominance columns. *Nat Rev Neurosci.* 2002. 3(1): 34-42.
14. Huberman, AD, Feller, MB y Chapman, B. Mechanisms underlying development of visual maps and receptive fields. *Annu. Rev. Neurosci.* 2008. 31: 479-509.
15. O'Donovan MJ. The origin of spontaneous activity in developing networks of the vertebrate nervous system. *Curr Opin Neurobiol.* 1999. 9(1): 94-104.
16. Spitzer NC. Activity-dependent neuronal differentiation prior to synapse formation: the functions of calcium transients. *J. Physiol. (Paris).* 2002. 96: 73-80.
17. Hanson MG, Landmesser LT. Normal patterns of spontaneous activity are required for correct motor axon guidance and the expression of specific guidance molecules. *Neuron* 2004. 43(5): 687-701.
18. Roufa D, Martonosi AN. Effect of curare on the development of chicken embryo skeletal muscle in ovo. *Biochem Pharmacol.* 1981. 30(12): 1501-5.
19. Gonzalez-Islas C y Wenner P. Spontaneous network activity in the embryonic spinal cord regulates AMPAergic and GABAergic synaptic strength. *Neuron.* 2006.49(4): 563-75.
20. Gonzalez-Islas C, Chub N y Wenner P. NKCC1 and AE3 appear to accumulate chloride in embryonic motoneurons. *J Neurophysiol.* 2009. 101(2): 507-18.
21. Garcia-Bereguain MA, Gonzalez-Islas C, Lindsly C, Butler E, Hill AW, Wenner P. In vivo synaptic scaling is mediated by GluA2-lacking AMPA receptors in the embryonic spinal cord. *J Neurosci.* 2013;33(16):6791-9.
22. Gonzalez-Islas C, Garcia-Bereguain MA y Wenner P. Tonic and transient endocannabinoid regulation of AMPAergic miniature postsynaptic currents and homeostatic plasticity in embryonic motor networks. *J Neurosci.* 2012. 32(39): 13597-607.
23. Gonzalez-Islas C, Garcia-Bereguain MA, O'Flaherty B, Wenner P. Tonic nicotinic transmission enhances spinal GABAergic presynaptic release and the frequency of spontaneous network activity. *Dev Neurobiol.* 2016 Mar;76(3):298-312.
24. Garcia-Bereguain MA, Gonzalez-Islas C, Lindsly C, Wenner P. Spontaneous Release Regulates Synaptic Scaling in the Embryonic Spinal Network In Vivo. *J Neurosci.* 2016 Jul 6;36(27):7268-82.
25. Chub N, y O'Donovan MJ. Post-episode depression of GABAergic transmission in spinal neurons of the chick embryo. *J Neurophysiol.* 2001. 85(5): 2166-76.
26. Wenner P y O'Donovan MJ. Mechanisms that initiate spontaneous network activity in the developing chick spinal cord. *J Neurophysiol.* 2001. 86(3): 1481-1498.
27. Chub N, Mentis GZ, O'Donovan MJ. Chloride-sensitive MEQ fluorescence in chick embryo motoneurons following manipulations of chloride and during spontaneous network activity. *J Neurophysiol.* 2006. 95(1): 323-30.
28. Hebb D. *The Organization of Behaviour.* John Wiley & Sons. 1949.
29. Malenka RC, Nicoll RA. Learning and memory. Never fear, LTP is hear. *Nature.* 1997.390(6660): 552-3.
30. Yao H, Dan Y. Synaptic learning rules, cortical circuits, and visual function. *Neuroscientist.* 2005. 11(3): 206-16.
31. Turrigiano G, Abbott LF, Marder E. Activity-dependent changes in the intrinsic properties of cultured neurons. *Science.* 1994. 264(5161): 974-7.
32. Turrigiano GG, Leslie KR, Desai NS, Rutherford LC, Nelson SB. Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature.* 1998. 391(6670): 892-6.
33. Rich MM, Wenner P. Sensing and expressing homeostatic synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 2007. 30(3): 119-25.
34. Gonzalez-Islas C, Chub N, Garcia-Bereguain MA y Wenner P. GABAergic synaptic scaling in embryonic motoneurons is mediated by a shift in the chloride reversal potential. *J Neurosci.* 2010. 30(39): 13016-20.

Telesalud y Telemedicina para el Manejo de la Epilepsia. *Telehealth and Telemedicine for the Management of Epilepsy.*

Paola Sánchez-Zapata MD¹, José Fernando Zapata PhD²

Resumen

Introducción. La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuente, con cifras cercanas a los 70 millones de casos a nivel mundial; para la cual la telesalud y la telemedicina se enmarcan como modelos prometedores que pueden traer múltiples beneficios. **Objetivo.** Evaluar los esquemas iniciales que se han planteado desde la telemedicina y la telesalud en el manejo del paciente con epilepsia y los beneficios que tienen en el manejo. **Metodología.** Se realizó una búsqueda de literatura científica en (PubMed, Cochrane library y LILACS). Se presentan diferentes modelos de telesalud y telemedicina implementados en el manejo del paciente con epilepsia y se describen los principales beneficios en términos de aceptabilidad, costos y resultados clínicos. **Conclusiones.** La investigación actual de estos modelos de atención para el manejo del paciente con epilepsia tiene el potencial de reducir de forma efectiva la brecha de diagnóstico y tratamiento, con posibilidad de reducir los costos en la atención tanto para las instituciones, el sistema de salud, los pacientes y sus familias e integrar de forma armónica la educación en el autocontrol de la enfermedad, demostrando que existe una necesidad de un enfoque más personalizado para estimular el uso de estas herramientas.

Palabras clave: Telemedicina, telesalud, teleneurología, epilepsia, ensayos clínicos, estudios observacionales.

Abstract

Introduction. Epilepsy is one of the most frequent chronic neurological diseases, with figures close to 70 million cases worldwide; for which telehealth and telemedicine are framed as promising models that can bring multiple benefits. **Objective.** To evaluate the initial schemes that have been proposed from telemedicine and telehealth in the management of the patient with epilepsy and the benefits that they have in the management. **Methods.** A search of scientific literature was carried out in (PubMed, Cochrane library and LILACS). Different models of telehealth and telemedicine implemented in the management of patients with epilepsy are presented and the main benefits in terms of acceptability, costs and clinical results are described. **Conclusions.** Current research of these models of care for the management of patients with epilepsy has the potential to effectively reduce the diagnostic and treatment gap, with the possibility of reducing costs in care for the institutions, the health system, patients and their families and harmoniously integrate with education in the self-control of the disease. Proving that there is a need for a more personalized approach to stimulate the use of these tools

Keywords: telehealth, telemedicine, teleneurology epilepsy, clinical trial, observational study.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N^o 1, 2019

Introducción

Las enfermedades neurológicas representan la primera causa de discapacidad y la quinta de muerte en personas económicamente activas.¹ Según la Organización mundial de la Salud (OMS) se estima que el 12 % de las muertes a nivel mundial son resultado de un trastorno neurológico,² con gastos que podrían superar los 32 mil millones de dólares anuales.¹ La epilepsia es una de

las enfermedades neurológicas crónicas más frecuentes, afectando a personas de cualquier edad y sexo, con cifras cercanas a los 70 millones de casos a nivel mundial;³ no obstante, se estima que 200 millones también sufren los efectos de este trastorno, ya que son familiares o cuidadores de estos pacientes.⁴

Gracias a la concienciación de la carga masiva asociada con los trastornos neurológicos a nivel mundial, se

¹Doctorado en Ciencias de la Salud, Escuela de Graduados Universidad CES. Medellín, Colombia.

²Neurólogo, Magister en Matemáticas Aplicadas, Doctorado en Ciencias Médicas. Escuela de Graduados Universidad CES. Medellín, Colombia.

Correspondencia
Dra. Paola Sánchez Zapata
Diagonal 29D # 9 sur 97 Tel: 3113776689
Medellín, Colombia (050021)
E-mail: paola.sanchez.zapata@gmail.com

empieza a reconocer como los recursos y servicios neurológicos son desproporcionadamente escasos, especialmente en los países de bajos ingresos y en vías de desarrollo,⁴ en donde la telesalud y la telemedicina se enmarcan como modelos prometedores para enfermedades neurológicas como la epilepsia ya que pueden traer beneficios tanto para los pacientes y sus cuidadores como para los médicos y las instituciones de salud;⁵ en los primeros, al evitar los desplazamientos innecesarios y mejorar la oportunidad en el diagnóstico; en los médicos -quienes podrán mejorar la toma de decisiones y remisiones- disminuirán la variabilidad diagnóstica e incrementarán la seguridad y confianza además podrán realizar educación médica continuada; por último, en las instituciones quienes podrán tener mayor cobertura y oportunidad lo que redundará en la disminución de costos en la atención.⁶

Definir los términos telemedicina y telesalud, no ha sido fácil. Se han usado generalmente de forma equivalente, pero ambos tienen matices que los diferencian.⁷ El primero se define como una modalidad de prestación de servicios de salud realizados a distancia.⁸ La OMS⁹ amplía este concepto y la define como: “Aportar servicios de salud, donde la distancia es un factor crítico, por cualquier profesional de la salud, usando las nuevas tecnologías de la comunicación para el intercambio válido de información en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de enfermedades o lesiones, investigación y evaluación, y educación continuada de los proveedores de salud, todo con el interés de mejorar la salud de los individuos y sus comunidades.” Por otro lado, la telesalud, enmarca un abanico aun más amplio de posibilidades, donde se ha descrito como una política pública que tiene como propósito mejorar a través de las tecnologías de la información y la comunicación las condiciones de salud de la población.^{10,11}

Modelos de telemedicina y telesalud han sido particularmente útiles en el área de la neurología para la enfermedad cerebrovascular, la demencia, la neuro-oncología, el cuidado crítico neurológico, la migraña, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson.² Sin embargo, pocas veces han sido empleadas para la epilepsia. El objetivo de esta revisión es evaluar los esquemas iniciales que se han planteado bajo estas modalidades en el manejo del paciente con epilepsia y los beneficios que tienen en el abordaje de esta patología.

Metodología

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en PubMed, Cochrane library y LILACS; los términos usados fueron “Telemedicina y epilepsia,” “telesalud y epilepsia,” “telehealth and epilepsy,” “telemedicine and epilepsy.” La búsqueda se realizó sin restricción en los campos. Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados o estudios observacionales que reportaran la utilización de la telemedicina o la telesalud como modelo de atención

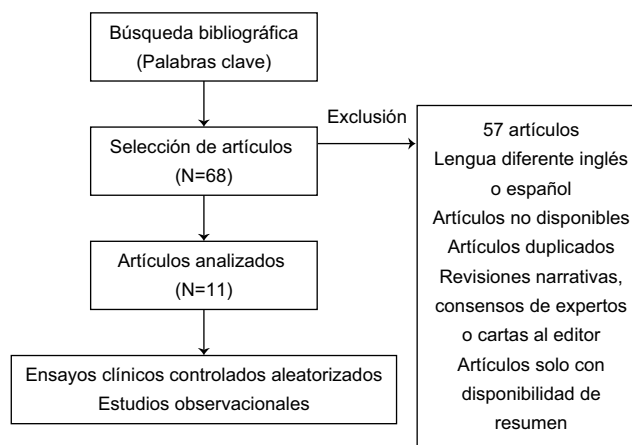


Figura 1. Diagrama de artículos analizados.

de los pacientes con epilepsia; con artículos publicados hasta mayo 2018, en idioma español e inglés, y para los cuales se encontrara el texto completo en acceso libre. Se excluyeron revisiones narrativas, comentarios, consensos de expertos o cartas al editor, y artículos solo con disponibilidad de resumen. Se analizaron finalmente 11 artículos (Figura 1). Los artículos seleccionados reportan estudios en su mayoría ejecutados en países como Estados Unidos, Canadá y Holanda (6 artículos), seguido por Dinamarca y Malasia (3 artículos) y finalizando con países como Colombia e India (2 artículos).

Telesalud y telemedicina en epilepsia

La epilepsia tiene un considerable impacto psicológico y emocional, que se refleja fuertemente en una reducción de la calidad de vida para los pacientes que la padecen;¹² adicionalmente tiene un gran impacto económico en la sociedad.^{13,14} Estudios han demostrado que entre el 70 y 80% de los pacientes con epilepsia recién diagnosticados pueden tratarse con éxito con medicamentos anticonvulsiantes,¹⁵⁻¹⁷ sin embargo para lograr y mantener un control exitoso, la adherencia al tratamiento médico y el conocimiento de la enfermedad son pilares fundamentales.^{18,19} Una revisión sistemática evidenció que las formas efectivas de educar a las personas con respecto a sus tratamientos médicos podrían tener efectos más grandes en la salud que cualquier tratamiento farmacológico en sí mismo.¹⁹

La epilepsia ha sido un trastorno relacionado con un alto grado de estigma y prejuicio, y el éxito de su tratamiento depende en gran medida del cumplimiento de los pacientes y su comprensión del trastorno.²⁰ La mayoría de pacientes con epilepsia podrían tener poco conocimiento acerca de su enfermedad, medicamentos y opciones de tratamiento, a pesar de la enorme cantidad de información disponible.²¹ Hoy en día los sitios de internet son uno de los principales medios de información para los pacientes

y sus familias, pero muchos de ellos no cumplen con estándares aceptados por los profesionales de salud y no tienen las instrucciones necesarias para abordar la atención de la epilepsia adecuadamente.¹⁸ Es por esto que las herramientas de telesalud y telemedicina se han encaminado a ser, más que una fuente de información, en ser un medio proveedor de atención en salud.²¹

Para el tratamiento de personas con epilepsia se considera que el automanejo es un factor importante, ya que preserva o aumenta la calidad de vida y mejora la atención en salud de estas personas.²¹ El automanejo se refiere a cómo el paciente hace frente a su condición crónica; para ello debe conocer su enfermedad, los factores que influyen en ella, y cómo debe asumir los cambios en el estilo de vida y las consecuencias psicosociales a las que se expone.²¹ Los pacientes epilépticos controlan su condición y los factores que influyen en ella, pero tienden a usar con frecuencia papel y lápiz en lugar de herramientas de telesalud.²¹

Involucrar a la familia en el manejo del paciente con epilepsia puede ser crucial para realizar un diagnóstico y un régimen de tratamiento apropiado; adicional a lo cual, un manejo constante el mismo centro de salud es igualmente crítico. La telemedicina ofrece la oportunidad de resolver muchos de los problemas inherentes al cuidado del paciente con epilepsia, incluido el acceso a manejo especializado, la atención en el mismo centro de salud, disminuir la dependencia al transporte e involucrar a la familia en el proceso.²²

La telemedicina se ha aplicado a la atención de la epilepsia de muchas maneras, como el envío de material educativo del paciente a través de mensajes de texto, videoconferencias diagnósticas o para realizar juntas médicas de casos difíciles, incluso tele-electroencefalograma que se usa para la pronta interpretación de los estudios electroencefalográficos en clínicas que carecen de la disponibilidad de una unidad de neurofisiología, a pesar de ello pocos centros han publicado su experiencia.²³ Por otro lado la telesalud ofrece una oportunidad única para una red global de atención médica en epilepsia que aborda cuestiones relacionadas con pacientes individuales, así como una aplicación más amplia en la educación del personal relacionado con la atención médica.²⁴

La telesalud y la telemedicina se han usado durante los últimos años en varios grupos de pacientes, con diferentes focos de intervención, y en la mayoría de ellos se ha evidenciado el impacto que tiene en la entrega de atención en salud, y en el aumento de la cobertura tanto en los países en vías de desarrollo como en los desarrollados.¹⁸ Ambas generan acceso a un gran número de pacientes, lo que conduce a mejores resultados de salud; es por esto que gobiernos como el de Holanda han incorporado el desarrollo y la aplicación de herramientas basadas en telesalud y telemedicina dentro de sus objetivos, para establecer mejor calidad en la atención sanitaria.²¹

Estos esquemas se han propuesto en el tratamiento de otros problemas neurológicos de forma exitosa, pero pocas veces se ha usado en epilepsia.²² Con afirmaciones que expresan que el rápido aumento en el número de artículos relacionados con la telemedicina contrasta con la sorprendente falta de artículos sobre su uso en epilepsia,²⁵ lo que difiere con el hecho, de que la neurología ha tenido alto uso de la tecnología, donde el electroencefalograma, se ha incorporado a una larga tradición de medición telemétrica y transmisión de datos bioeléctricos.²⁵

Algunas herramientas como la e-medicación y los diarios electrónicos han mostrado mejorar la adherencia de estos pacientes al tratamiento médico. En un estudio realizado en Holanda en el 2015 se encontró que el 62,2% de los encuestados monitoreaban sus convulsiones de alguna manera y aproximadamente la mitad (52,7%) usaban alguna ayuda para recordar la toma de medicamentos anticonvulsivantes que en el 14% de los casos fue una alarma en su teléfono móvil.²¹

Modelos de telesalud y telemedicina para el manejo del paciente con epilepsia

Leenen y col²⁶ llevaron a cabo una investigación con 100 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de epilepsia y uso de medicamentos anticonvulsivantes, de los cuales 52 se incluyeron en el grupo experimental que recibió la intervención de componentes múltiples (MCI), de estos 37 tenían un familiar o un cuidador que también aceptó participar de la intervención. La intervención se centra en aumentar la comprensión de los participantes del régimen de tratamiento, mejorando así las habilidades y proporcionando herramientas para fortalecer el autocontrol y la comunicación entre el paciente, el cuidador y los profesionales de la salud. Los resultados mostraron que el MCI genera tasas de asistencia general y cumplimiento al tratamiento médico altas, los participantes y los cuidadores tenían una opinión favorable sobre el MCI y recomendarían la intervención a otras personas con epilepsia y sus familiares.

Siguiendo con el propósito de evaluar el autocuidado de los pacientes con epilepsia Leenen y col²¹ realizan una investigación con el objetivo principal de explorar si los pacientes con epilepsia tienen acceso y si perciben que las herramientas de telesalud son utilizables en su autocuidado. Aunque encontraron que los pacientes con epilepsia no usan a menudo herramientas de telesalud, la percibieron como de fácil uso, y consideran que promueve el cuidado y la adherencia al tratamiento médico. Promover el autocuidado se percibió como una ventaja y una desventaja, ya que fue visto como una opción para obtener información sobre la epilepsia, pero al mismo tiempo, fue visto como una herramienta que confronta al paciente con su enfermedad, lo que podría causar estrés emocional. Esto indica según los autores que existe una necesidad de un enfoque más personalizado para estimular el uso de herramientas de telesalud.

En la investigación de Rasmusson²² se comparan los resultados de la atención de una clínica de epilepsia tradicional en el centro de atención ambulatoria de un centro médico académico con los resultados en una clínica de telemedicina ubicada en un área rural. Un total de 72 registros se obtienen de la atención tradicional y 83 de la atención mediante telemedicina. Los resultados son alentadores pues no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos clínicas en cuanto al número total de crisis epilépticas, visitas al servicio de emergencias, u hospitalizaciones. Indicando entonces que ambas clínicas son efectivas en el manejo de los pacientes con epilepsia y que la telemedicina es una alternativa aceptable para proveer cuidado a estos pacientes.

Resultados similares y no menos alentadores a los descritos anteriormente son los encontrados en la investigación de Bahrani y col²⁷ donde se evaluó el seguimiento telefónico de pacientes ambulatorios con epilepsia estable en comparación con las visitas tradicionales cara a cara, en la cual participaron 429 pacientes, con diagnóstico de epilepsia estable, mayores de 10 años con acceso telefónico y en seguimiento durante al menos 6 meses. Los resultados sugieren que el seguimiento telefónico de estos pacientes es tan efectivo como el seguimiento cara a cara en términos del número de crisis epilépticas intercurrentes y número total de crisis epilépticas, con un costo monetario marcadamente menor en el grupo de seguimiento telefónico, particularmente para aquellos pacientes que viven más lejos de la clínica, donde el tiempo ahorrado es considerablemente mayor.

En la investigación de Ahmed y col²⁴ se analizó el costo y la satisfacción del paciente en la atención de la epilepsia mediante telemedicina. Se incluyeron pacientes que acudieran al seguimiento en la clínica de epilepsia, obteniendo 18 pacientes en la clínica tradicional y 23 pacientes en la clínica de telemedicina. El análisis del costo por visita incluyó los costos de viaje, alojamiento y pérdida de productividad. Los resultados sugieren que alrededor del 90% de los pacientes indican la necesidad de viajar con un acompañante (principalmente en automóvil) a la clínica tradicional, para estos el costo total fue de \$ 466.00 dólares canadienses, lo que equivale a aproximadamente \$1.110.000 pesos colombianos, y el costo total de los pacientes por telemedicina fue de \$35.85 dólares canadienses, lo que equivale a \$83.000 pesos colombianos; los autores sugieren que los costos de producción de la telemedicina son similares a los ahorros de los pacientes en viajes y pérdida de productividad, teniendo en cuenta que alrededor del 90% de los pacientes de ambos grupos estaban satisfechos con la calidad del servicio, con un 83% de los pacientes que prefirió su próxima visita a través de la telemedicina.

La satisfacción del paciente también fue evaluada en estudios como los de Rodríguez y col,²⁸ donde el objetivo

era explorar el grado de satisfacción del neurólogo y de los pacientes con epilepsia en una consulta por telemedicina. Se realizaron en total 39 consultas de telemedicina de pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de epilepsia, dentro de los hallazgos se encontró que el 83,8% calificó la satisfacción con la consulta de telemedicina como “muy de acuerdo” y el 81,1% la consideró como de fácil acceso, con respuestas similares dadas por los neurólogos tratantes. Los autores concluyen que dicho método se constituye como una alternativa para la atención en salud.

Como podemos ver hasta ahora varios estudios se han enfocado en demostrar cómo la atención a distancia podría ser igual de efectiva que la tradicional, siendo la primera más económica^{22,24,27} Schougaard y col²⁹ realizaron un estudio con el objetivo de proporcionar una idea de los efectos del seguimiento iniciado por el paciente (TelePRO), con respecto a la utilización de recursos, la calidad en la atención y la perspectiva del paciente. Los autores refieren que el estándar TelePRO se ha integrado bien en la práctica en tres clínicas de epilepsia en la región de Dinamarca desde el 2012, y ahora se ha desarrollado un nuevo enfoque iniciado por el paciente, que puede generar beneficios potenciales en términos de la perspectiva del paciente y la utilización de los recursos. Este estudio aun continua en curso.

Un total de 136 pacientes participaron en la investigación de Lua³⁰ donde se desarrolló un Sistema Educativo de Epilepsia Móvil (MEES) para ofrecer educación sanitaria individualizada a través de mensajes de texto, con el objetivo de mejorar la conciencia, el conocimiento y las actitudes, el cumplimiento de la medicación y la tasa de asistencia clínica. El MEES se basó en el Paquete de Servicio Modular para Epilepsia (MOSES)³¹ y permite a los pacientes enviar consultas y comentarios sobre los servicios de salud o su enfermedad a través de mensajes de texto. Los resultados son prometedores indicando que durante el seguimiento los pacientes con la intervención exhibieron significativamente mejor conciencia, conocimiento, y actitudes sobre la epilepsia que los controles, y no hubo diferencias estadísticamente significativas en la adherencia al tratamiento médico. Los mensajes de texto entregados a los teléfonos móviles de los pacientes podrían leerse a su conveniencia, lo que les otorga la facultad de ser un método rápido, simple y flexible de intervención.

Siguiendo con el MEES, el autor Lua³² realiza una investigación en la cual se tiene como objetivo investigar el impacto del programa de educación sobre la epilepsia basado en mensajes de texto en el estado de la calidad de vida relacionada con la salud y determinar los predictores de una buena calidad de vida. Un total de 144 pacientes participaron del estudio, todos mayores de 18 años con diagnóstico y tratamiento regular para la epilepsia, capaces de completar cuestionarios, propietarios y usuarios activos de un teléfono móvil. Los resultados

encontrados evidencian cómo el recibir mensajes de texto adicionales relacionados con la epilepsia a través del teléfono móvil tiene un impacto positivo en la calidad de vida relacionado con la salud en los pacientes con epilepsia después del control por variables de confusión³³⁻³⁵ como la edad, sexo, nivel educativo, ingresos mensuales, estado laboral y duración de la enfermedad; factores que podrían influir en la calidad de vida del paciente con epilepsia.

Thompson y col,³⁶ a diferencia de las investigaciones descritas anteriormente, evaluó la eficacia de una intervención de terapia cognitiva basada en atención plena o conciencia plena (por sus siglas en inglés MBCT) vía web o por teléfono, para prevenir episodios de trastorno depresivo mayor en personas con epilepsia; en donde participaron 128 pacientes con diagnóstico de epilepsia, mayores de 21 años y síntomas depresivos, encontrando que la incidencia de episodios depresivos mayores nuevos o recurrentes fue significativamente menor en el grupo de intervención, con disminución de los síntomas depresivos, resultados que no difieren si la intervención se realiza vía web o telefónica.

También se han desarrollado investigaciones para evaluar la administración de tratamientos especiales y de poca cobertura por vías diferentes a las tradicionales como la realizada por Cervenka y col³⁷ donde se diseñó un estudio con el propósito de investigar la tolerabilidad y eficacia de la dieta de Atkins modificada (MAD) administrada únicamente por correo electrónico a adultos con epilepsia farmacorresistente. Un total de 22 participantes iniciaron la MAD y los investigadores solo los siguieron por correo electrónico, más del 60% de los participantes completaron el estudio de 3 meses. Los resultados evidencian que el 41% de los participantes muestran una reducción mayor del 50% en la frecuencia de las convulsiones al mes y el 27% a los 3 meses, y según los autores estos porcentajes son similares a un estudio previo realizado por el mismo centro a 30 pacientes adultos tratados con MAD en un consultorio con asistencia dietética directa.³⁸ Las conclusiones exponen que la administración por correo electrónico de la MAD a adultos con epilepsia farmacorresistente sin el apoyo de un nutricionista fue factible, segura y efectiva.

Beneficios de la telesalud y la telemedicina en epilepsia

La telesalud y la telemedicina ofrecen una oportunidad sin precedentes para mejorar la salud de la población en general y facilitar el acceso a una asistencia sanitaria de calidad y centrada en el paciente.³⁹ Los principales beneficios se han encontrado en cuanto a la satisfacción con la atención por parte del paciente,^{21,24,28} el automanejo o la autogestión que brindan^{18,21,26,30} y el impacto en los costos;²⁴ todo ello con iguales resultados clínicos. Es por esto por lo que se describirán algunos de los hallazgos en cada uno de estos tres aspectos.

La aceptabilidad o satisfacción con la atención mediante estos nuevos modelos cada vez es mayor. La aceptabilidad por parte de los pacientes es marcada, se han encontrado datos que indican que el 50% la considera “muy útil,” 24% “bastante útil,” 18% “útil” y solo 8% consideran que ha sido de “poca utilidad,”¹⁸ con porcentajes de satisfacción que van desde el 83,8% hasta el 94%.^{18,27,28} A pesar de estos hallazgos y del alto nivel de auto monitorización de los pacientes con epilepsia, se evidencia bajo uso de herramientas de telesalud, lo que parece indicar que existe una necesidad de estimular el uso de herramientas por parte de los pacientes con epilepsia.²¹

Como ya se había indicado previamente, el automanejo o la autogestión en telesalud se refiere a como el paciente hace frente a su condición crónica, en ocasiones también definido como la suma de los procesos que una persona usa para optimizar el control de las crisis, minimizar los efectos de tener un trastorno crónico y maximizar su calidad de vida en asociación con su proveedor de atención en salud.^{21,39} Este enfoque indica que el autocontrol puede conducir a una reducción en la frecuencia de las crisis, mejorando las habilidades de afrontamiento y generando una mayor calidad de vida relacionada con la salud,³² con un aumento en la satisfacción con la vida de las personas con epilepsia.³⁶ Un mayor conocimiento sobre la epilepsia reduce la ansiedad social y mejora la autoestima; además la educación sobre el manejo de las convulsiones y el desarrollo psicosocial también es útil en reducir la ansiedad de los cuidadores, lo que a su vez genera menos restricciones en la vida diaria y, por lo tanto una mejor calidad de vida para los pacientes con epilepsia.³²

Estudios en telemedicina y telesalud han evidenciado que el proceso inicial con la implementación de nuevas tecnologías podría verse costoso, pero el ahorro a largo plazo para los pacientes es significativo.¹⁸ Análisis de costos realizados en países como Canadá demuestran cómo las consultas de telemedicina en el seguimiento del paciente con epilepsia ahorran alrededor de \$ 430 dólares canadienses (equivalente a aproximadamente \$ 1.000.000 pesos colombianos) por paciente,²⁴ con esquemas que tienen costos tan bajos como 0.98 USD por paciente (equivalente a aproximadamente \$ 3.200 pesos colombianos), para la implementación de un programa educativo basado en mensajes de texto;³⁰ considerando esto no solo asequible para las instituciones prestadoras de servicios de salud, sino como una herramienta para controlar los costos en el sistema. Los costos indirectos entre los que se incluyen el precio pagado por el transporte alojamiento en caso que sea necesario, pérdida de días laborales y demás gastos de “bolsillo” han sido poco evaluados.²³ Gastos que podrían ser impactados por estos modelos de atención, donde se han encontrado ahorros en el tiempo promedio de consulta, con tiempos tan cortos como de 10 minutos en

seguimientos vía llamado telefónico, comparado con 22,4 horas con el seguimiento tradicional.²⁷ La telemedicina puede desempeñar un papel en el seguimiento de pacientes con epilepsia, reducir los costos en los que debe incurrir el paciente y su familia, y mejorar la satisfacción del paciente con la atención.²⁴

Los resultados clínicos se han analizado en su mayoría en cuanto al control de crisis epilépticas, número de visitas a urgencias, hospitalizaciones y adherencia al tratamiento médico. Al comparar estos modelos con el manejo tradicional en muchas oportunidades no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los tres primeros desenlaces clínicos,^{22,27} pero algunos de ellos han demostrado generar mayores porcentajes de adherencia al tratamiento médico, pilar fundamental en el manejo de la epilepsia.^{18,40}

Conclusiones

La investigación actual de modelos de atención basados en telesalud y telemedicina para el manejo integral del paciente con epilepsia, podría tener el potencial de reducir de forma efectiva la brecha de diagnóstico y tratamiento de millones de pacientes con epilepsia que no tienen fácil acceso a los servicios salud. Adicional a ello, brinda la posibilidad de reducir los costos en la atención tanto para las instituciones, el sistema de salud, los pacientes y sus familias, e integrar de forma armónica la educación en el autocontrol, que se refleja en una mejor calidad de vida tanto para el paciente como para sus cuidadores. Existe entonces una necesidad de un enfoque más personalizado para estimular el uso de herramientas de telesalud en el manejo de la epilepsia.

Referencias

1. Vista de El Uso de Dispositivos y Tecnologías de la Información y Comunicación en el Paciente con Secuelas Neurológicas [Internet]. [cited 2018 Mar 12]. Available from: <http://www.medicinaclinica.org/index.php/rmc/article/view/34/32>
2. Sarfo FS, Adamu S, Awuah D, Ovbiagele B. Tele-neurology in sub-Saharan Africa: A systematic review of the literature. *J Neurol Sci.* 2017 Sep;380:196–9.
3. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach: Estimation of the Burden of Epilepsy. *Epilepsia.* 2010 May;51(5):883–90.
4. World Health Organization, editor. *Neurological disorders: public health challenges.* Geneva: World Health Organization; 2006. 218 p.
5. Ministerio de Salud y Protección Social. *TELEMEDICINA.* Bogotá; 2014 Nov.
6. VARGAS SGD, ARIZA HAA. Línea de base de Telemedicina en municipios priorizados - Colombia. :264.

7. Prados Castillejo JA. Telemedicina, una herramienta también para el médico de familia. *Aten Primaria.* 2013 Mar;45(3):129–32.
8. Naimad D. Estadodelartedela telemedicinaen EspañaEuropa. [cited 2018 May 20]; Available from: http://www.academia.edu/8251786/Estadodelartedela_telemedicinaen_Espa%C3%B1ayEuropa
9. World Health Organization, editor. *Telemedicine: opportunities and developments in member states: report on the second Global survey on eHealth.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010. 93 p. (Global observatory for eHealth series).
10. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Por la cual se definen los procedimientos y condiciones de inscripción de los Prestadores de Servicios de Salud y de habilitación de servicios de salud. Resolución 2003 de 2014.
11. CONGRESO DE LA REPÚBLICA. Por la cual se establecen los lineamientos para el desarrollo de la Telesalud en Colombia. LEY 1419 DE 2010.
12. Jacoby A, Baker GA. Quality-of-life trajectories in epilepsy: A review of the literature. *Epilepsy Behav.* 2008 May;12(4):557–71.
13. Kotsopoulos IA, Evers SM, Ament AJ, de Krom MC. Estimating the costs of epilepsy: an international comparison of epilepsy cost studies. *Epilepsia.* 2001 May;42(5):634–40.
14. Strzelczyk A, Reese JP, Dodel R, Hamer HM. Cost of epilepsy: a systematic review. *PharmacoEconomics.* 2008;26(6):463–76.
15. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000 Feb 3;342(5):314–9.
16. Medina M, Kestel D, Acevedo C, Mesa T, Rodriguez J. *Epilepsia en Latino America Experiencias (OPS 2016).* 2016 Apr.
17. *Epilepsia* [Internet]. World Health Organization. [cited 2018 May 20]. Available from: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
18. Lua PL, Neni WS. Feasibility and Acceptability of Mobile Epilepsy Educational System (MEES) for People with Epilepsy in Malaysia. *Telemed E-Health.* 2012 Dec;18(10):777–84.
19. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD000011.
20. Helde G, Brodtkorb E, Bråthen G, Bovim G. An easily performed group education programme for patients with uncontrolled epilepsy--a pilot study. *Seizure.* 2003 Oct;12(7):497–501.
21. Leenen LAM, Wijnen BFM, de Kinderen RJA, van Heugten CM, Evers SMAA, Majoie MHJM. Are people with epilepsy using eHealth-tools? *Epilepsy Behav.* 2016 Nov;64:268–72.
22. Rasmusson KA, Hartshorn JC. A comparison of epilepsy patients in a traditional ambulatory

- clinic and a telemedicine clinic. *Epilepsia*. 2005 May;46(5):767–70.
23. Haddad N, Grant I, Eswaran H. Telemedicine for patients with epilepsy: A pilot experience. *Epilepsy Behav*. 2015 Mar;44:1–4.
 24. Ahmed SN, Mann C, Sinclair DB, Heino A, Iskiw B, Quigley D, et al. Feasibility of epilepsy follow-up care through telemedicine: a pilot study on the patient's perspective. *Epilepsia*. 2008 Apr;49(4):573–85.
 25. Elger CE, Burr W. Advances in telecommunications concerning epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 5:S9-12.
 26. Leenen LA, Wijnen BF, de Kinderen RJ, Majoie MH, van Heugten CM, Evers SM. (Cost)-effectiveness of a multi-component intervention for adults with epilepsy: study protocol of a Dutch randomized controlled trial (ZMILE study). *BMC Neurol*. 2014 Dec 24;14:255.
 27. Bahrani K, Singh MB, Bhatia R, Prasad K, Vibha D, Shukla G, et al. Telephonic review for outpatients with epilepsy—A prospective randomized, parallel group study. *Seizure*. 2017 Dec;53:55–61.
 28. Rodríguez N, Palacios E, Vergara J paul, Salgado SA, Gaona I. Satisfacción del neurólogo y de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en una consulta de seguimiento a través de telemedicina sincrónica en el Hospital San José de Arjona (Bolívar), 2014-2015. *Acta Neurológica Colomb*. 2015 Mar 31;31(3):253–60.
 29. Schougaard LMV, Mejdahl CT, Petersen KH, Jessen A, de Thurah A, Sidenius P, et al. Effect of patient-initiated versus fixed-interval telePRO-based outpatient follow-up: study protocol for a pragmatic randomised controlled study. *BMC Health Serv Res [Internet]*. 2017 Dec [cited 2018 Mar 9];17(1). Available from: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-017-2015-8>
 30. Lua PL, Neni WS. A Randomised Controlled Trial of an Sms-Based Mobile Epilepsy Education System. *J Telemed Telecare*. 2013 Jan;19(1):23–8.
 31. Ried S, Specht U, Thorbecke R, Goecke K, Wohlfarth R. MOSES: an educational program for patients with epilepsy and their relatives. *Epilepsia*. 2001;42 Suppl 3:76–80.
 32. Lua PL, Neni WS. Health-related quality of life improvement via telemedicine for epilepsy: printed versus SMS-based education intervention. *Qual Life Res*. 2013 Oct;22(8):2123–32.
 33. Guekht AB, Mitrokhina TV, Lebedeva AV, Dzugavaeva FK, Milchakova LE, Lokshina OB, et al. Factors influencing on quality of life in people with epilepsy. *Seizure*. 2007 Mar;16(2):128–33.
 34. Edefonti V, Bravi F, Turner K, Beghi E, Canevini MP, Ferraroni M, et al. Health-related quality of life in adults with epilepsy: the effect of age, age at onset and duration of epilepsy in a multicentre Italian study. *BMC Neurol*. 2011 Mar 10;11:33.
 35. Phabphal K, Geater A, Limapichart K, Satirapunya P, Setthawatcharawanich S. Quality of life in epileptic patients in southern Thailand. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. 2009 Jun;92(6):762–8.
 36. Thompson NJ, Patel AH, Selwa LM, Stoll SC, Begley CE, Johnson EK, et al. Expanding the efficacy of Project UPLIFT: Distance delivery of mindfulness-based depression prevention to people with epilepsy. *J Consult Clin Psychol*. 2015;83(2):304–13.
 37. Cervenka MC, Terao NN, Bosarge JL, Henry BJ, Klees AA, Morrison PF, et al. E-mail management of the Modified Atkins Diet for adults with epilepsy is feasible and effective: E-mailed Modified Atkins Diet for Epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Apr;53(4):728–32.
 38. Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, Vining EPG. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia*. 2008 Feb;49(2):316–9.
 39. Shegog R, Bamps YA, Patel A, Kakacek J, Escoffery C, Johnson EK, et al. Managing Epilepsy Well: Emerging e-Tools for epilepsy self-management. *Epilepsy Behav*. 2013 Oct;29(1):133–40.
 40. Leenen LAM, Wijnen BFM, van Haastregt JCM, de Kinderen RJA, Evers SMAA, Majoie MHJM, et al. Process evaluation of a multi-component self-management intervention for adults with epilepsy (ZMILE study). *Epilepsy Behav*. 2017 Aug;73:64–70.

Pruebas Terapéuticas con Fines Diagnósticos en Trastornos del Movimiento.

Therapeutic Tests For The Diagnosis Of Movement Disorders.

Lorena Zuazua-Vidal,¹ MD, Cassandra Navarro-Roa,¹ MD, Ángel Balderas-Juárez,¹ MD, Ángel Alcocer-Salas,² MD
Victoria Pérez-González,² MD, Amin Cervantes-Arriaga,² MSc, Mayela Rodríguez-Violante,^{1,2} MSc

Resumen

El diagnóstico en medicina tiene su piedra angular en la obtención de la historia clínica y la exploración física; sin embargo, en algunas de las patologías el uso de pruebas diagnósticas es de gran utilidad como apoyo para confirmar o descartar una enfermedad. Las pruebas diagnósticas incluyen una amplia variedad de procedimientos y dentro de estas se incluyen las pruebas terapéuticas, también llamadas desafíos o retos, en los que se administra una sustancia activa para evaluar la respuesta y apoyar la impresión diagnóstica. En el contexto de los trastornos del movimiento las pruebas terapéuticas más frecuentemente utilizadas son la de levodopa, apomorfina y etanol. En esta revisión se presenta, describe y discute el alcance y utilidad de estas.

Palabras clave: Pruebas terapéuticas, reto agudo, levodopa, apomorfina, etanol.

Abstract

The diagnosis in medicine has its cornerstone in obtaining the clinical history and in the physical examination. However, in some of the pathologies the use of diagnostic tests is very useful as a support to confirm or rule out a disease. Diagnostic tests include a wide variety of procedures and these include therapeutic tests, also called challenges, in which an active substance is administered to evaluate the response and support the presumptive diagnosis. In the context of movement disorders, the most frequently used therapeutic tests are those with levodopa, apomorphine and ethanol. In this review we present, describe and discuss the scope and usefulness of these challenges.

Keywords: Therapeutic tests, acute challenge, levodopa, apomorphine, ethanol.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 1, 2019

Introducción

El diagnóstico en medicina tiene su piedra angular en la obtención de la historia clínica y la exploración física; sin embargo, en la mayor parte de las patologías el uso de pruebas diagnósticas es de gran utilidad como apoyo para confirmar o descartar la presencia de enfermedad. Las pruebas diagnósticas incluyen una amplia variedad de procedimientos y dentro de estas se incluyen las pruebas terapéuticas, también llamadas desafíos o retos, en los que se administra una sustancia activa para evaluar la respuesta y apoyar la impresión diagnóstica.

En el caso de los parkinsonismos, particularmente en la Enfermedad de Parkinson (EP), así como en las distonías (aquellas denominadas como respondedoras a

levodopa), la prueba con medicamentos de reemplazo dopaminérgico se considera una herramienta de “apoyo diagnóstico”. Se debe resaltar que el cuadro clínico es el principal determinante en el diagnóstico de dichas patologías. La prueba con levodopa también puede ser de cierta utilidad en el abordaje diagnóstico de las distonías. En otros trastornos del movimiento, como temblor y algunas distonías la prueba de etanol puede ser utilizada con fines de apoyo diagnóstico en la identificación de patologías con sensibilidad al etanol.

Pruebas con medicamentos dopaminérgicos

El tratamiento con mayor efectividad para el control los síntomas motores de la EP continúa siendo la levodopa.

¹Clínica de Trastornos del Movimiento. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de México, México.

²Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de México, México.

Correspondencia

Rodríguez-Violante Mayela

Clínica de Trastornos del Movimiento. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Insurgentes Sur #3877 Col. La Fama 14269 México City, México.

Tel. +52 5556063822 Ext. 5018

Fax +52 55 51716456

E-mail: mrodriguez@innn.edu.mx

Las personas con EP habitualmente responden de manera dramática a la levodopa y en menor grado a los agonistas dopaminérgicos. No obstante, algunos pacientes con parkinsonismos, tales como la atrofia de múltiples sistemas, responden, pero de manera más discreta y parcial a este tratamiento.

Las pruebas terapéuticas con medicamentos dopaminérgicos se utilizan con relativa frecuencia con fines diagnósticos, pero también forman parte de los protocolos de cirugía funcional para personas con EP. Dependiendo del medicamento utilizado es posible estimular mecanismos presinápticos, sinápticos o bien postsinápticos. En el caso de las pruebas que utilizan levodopa, se evalúan mecanismos pre y postsinápticos, mientras que con el uso de la apomorfina se evalúa los receptores dopaminérgicos postsinápticos.

En general, las pruebas con agonistas dopaminérgicos permiten: 1) evaluar la respuesta clínica al tratamiento incluyendo latencia (tiempo de inicio del efecto), duración, magnitud de la respuesta y desarrollo de discinesias, y 2) apoyar el diagnóstico de EP.

En los criterios clínicos para el diagnóstico de la EP de la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento (IPMDS) se considera como criterio de apoyo para el diagnóstico, que se documente la respuesta clara y beneficiosa de la terapia dopaminérgica.¹ Por otra parte, existe un grupo heterogéneo de distonías denominadas como respondedoras a levodopa las cuales se caracterizan por deficiencia de enzimas involucradas en la biosíntesis de dopamina y que responden (mejoría de los síntomas) en diferentes grados a la administración de levodopa.

Las pruebas de desafío con un fármaco dopaminérgico, utilizadas para evaluar la capacidad de respuesta dopaminérgica, incluyen el desafío agudo con levodopa, el desafío crónico con levodopa y el desafío agudo con apomorfina.

Prueba aguda con levodopa

La levodopa es el fármaco cardinal para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson (EP) y algunas distonías respondedoras a levodopa con parkinsonismo; tras 40 años de iniciar su uso por vía oral, continúa siendo el fármaco más efectivo para este trastorno neurológico. Es un aminoácido precursor del neurotransmisor dopamina y posee propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas únicas. Su vida media plasmática es corta, de alrededor de 90 minutos;² por ello, todas las formulaciones de levodopa están formuladas con inhibidores de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (carbidopa o benzeracida) para prevenir el metabolismo de la levodopa en el tracto gastrointestinal y la circulación sistémica. Se ha documentado a través de estudios con tomografía por emisión de positrones que una dieta alta en proteínas puede competir con la captación de dopamina cerebral, lo cual resulta en la disminución del efecto del fármaco.³

Indicaciones para la prueba aguda con levodopa

El reto con levodopa fue diseñado para estimular en forma aguda a los receptores centrales dopaminérgicos y es usualmente realizado en la práctica clínica, así como en la investigación clínica (protocolos quirúrgicos, administración combinada de fármacos, estudios del comportamiento y de la función autonómica). Además, también permite analizar la latencia, magnitud y duración de la respuesta a levodopa, y caracterización de las discinesias en los pacientes con EP, así como valorar qué tan conveniente es indicar tratamiento con levodopa en parkinsonismos y distonía.⁴

La prueba aguda o reto con levodopa es una herramienta útil para obviar el uso innecesario de tratamiento con levodopa a largo plazo. Finalmente, la prueba aguda de levodopa también es parte del protocolo de evaluación prequirúrgica en pacientes candidatos a estimulación cerebral profunda (ECP). La correlación entre la respuesta a la prueba aguda y el desenlace con ECP, sugieren que los resultados pueden predecir un diagnóstico de Enfermedad de Parkinson, más que un parkinsonismo no relacionado con EP.⁵ En general se considera a esta prueba como económica, fácil de realizar y universalmente accesible.

Procedimiento para la prueba aguda con levodopa

La prueba es realizada generalmente con el paciente en estado "OFF". Habitualmente se recomiendan al menos 12 horas sin administración de fármacos dopaminérgicos de liberación inmediata o entacapone previo a la realización de la prueba, para evaluar la respuesta motora a la administración de levodopa de forma adecuada.⁴ En el caso de pacientes en tratamiento con agonistas dopaminérgicos de liberación prolongada, levodopa de liberación prolongada o controlada, e inhibidores de la monoaminooxidasa (selegilina o rasagilina) se sugiere no administrarlos 48 horas previas a la realización de la prueba.⁶ Es importante considerar la definición práctica del estado "OFF" como un estado no funcional debido a la pérdida temporal del efecto dopaminérgico consecuencia del retiro de fármacos antiparkinsonianos al menos en las últimas 12 horas, y no encontrarse dentro de la primera de hora de haber despertado (beneficio del sueño).⁷ (Figura 1)

Existe la posibilidad de que el tratamiento antiparkinsoniano no pueda ser suspendido por los periodos antes mencionados a juicio del neurólogo ("OFF" severo e incapacitante), en esta situación es recomendable la suspensión por el mayor tiempo posible sin someter al paciente a un riesgo o deterioro clínico importante.

Ocasionalmente puede realizarse en un estado de "ON" parcial, para evaluar discinesias difásicas o de pico de dosis y un típico estado "ON" (beneficio terapéutico máximo).⁴

Habitualmente se realiza en la mañana y con una formulación regular (no liberación prolongada o controlada) de levodopa con un inhibidor de la descarboxilasa por vía oral.

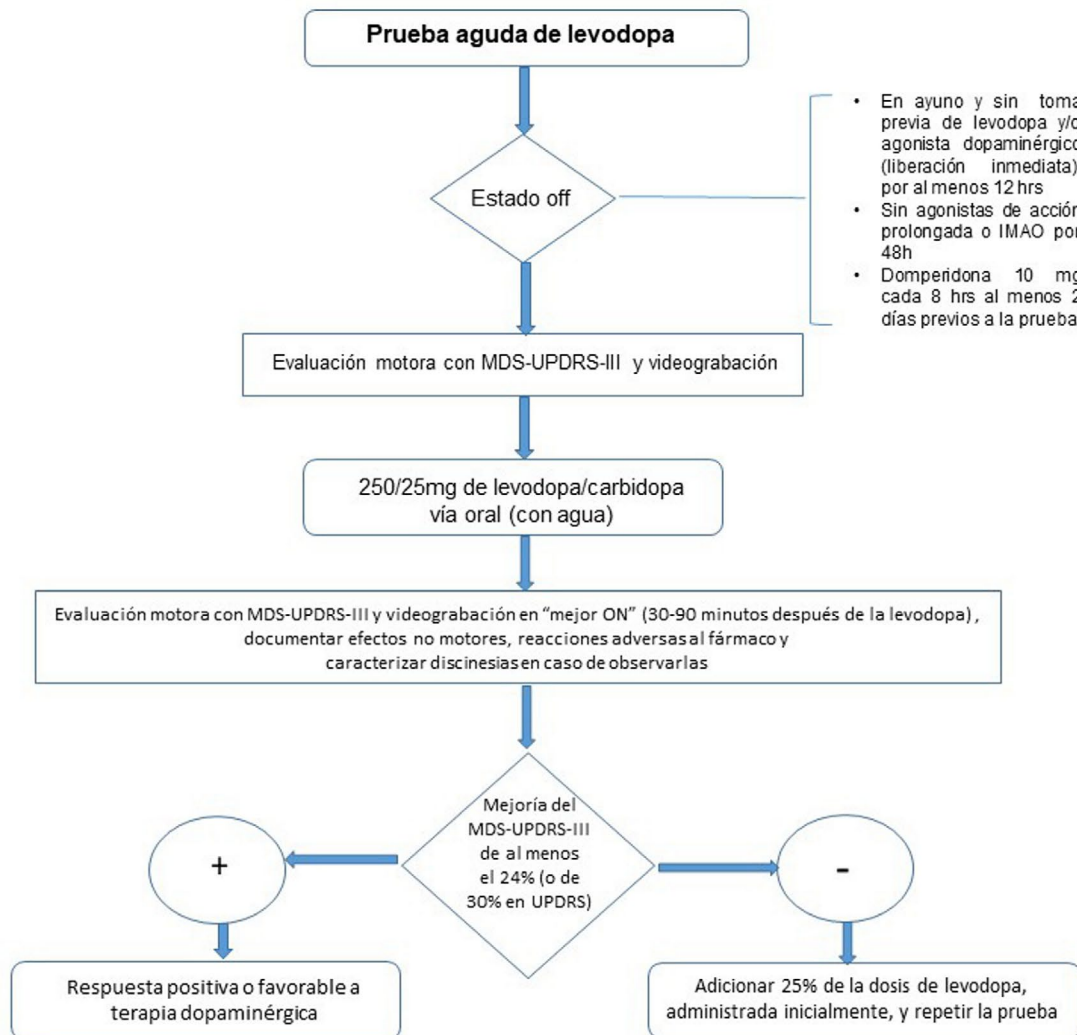


Figura 1. Flujograma para la prueba aguda con levodopa.

En pacientes sin uso previo de levodopa o “drug-naive,” la dosis recomendada es de 250 mg (con carbidopa o benzeracida).⁴ En pacientes con uso crónico de levodopa pueden requerirse dosis mayores, para realizar la prueba aguda, siendo la dosis recomendada un 50% más de la dosis matutina habitual del paciente.⁸ Algunos autores recomiendan el uso de una dosis de 300/75mg de levodopa/benzeracida, en pacientes que son probables candidatos a ECP.⁵ En el caso de pacientes que reciben ya tratamiento con agonistas dopaminérgicos o inhibidores de la monoaminooxidasa, únicamente, algunos autores sugieren calcular la dosis equivalente de levodopa para determinar la cantidad de levodopa a utilizar en la prueba.⁹ Fabbri y colaboradores administran la dosis equivalente de levodopa de la primera toma matutina del paciente más un 50% de dicha dosis (dosis supra-máxima del 150%).⁶ Cilia y colaboradores utilizaron una dosis de levodopa de 3 mg/kg de peso en pacientes con parkinsonismo avanzado que no habían recibido levodopa previamente.¹⁰

Un caso particular en el cual también se utiliza la prueba aguda de levodopa es en los pacientes ya bajo tratamiento con estimulación cerebral profunda. En esta situación es frecuente que se requiera al paciente en “OFF”, tanto de medicamentos como de estimulación, por lo que se recomienda apagar el neuroestimulador al menos una hora antes de la realización de la prueba.⁶ El protocolo del estudio EARLY-STIM consideró el “OFF estimulación” tras dos horas de apagado el neuroestimulador y el “ON estimulación” tras 30 minutos de encendido. La secuencia utilizada fue “ON estimulación/OFF medicamento,” “OFF estimulación/OFF medicamento,” “OFF estimulación/ON medicamento” y “ON estimulación/ON medicamento.”¹¹

El uso concomitante de domperidona (10 mg vía oral tres veces al día/intervalo de 8 horas) es usualmente requerido para evitar los efectos periféricos de la levodopa como náusea, vómito, hipotensión, confusión, somnolencia, astenia, cefalea y otros menos comunes como sudoración.

ración, visión borrosa, alucinaciones visuales y ansiedad. Debe indicarse por lo menos dos días previos a la prueba principalmente en aquellos pacientes que nunca han recibido el fármaco.¹² Se debe destacar que se ha observado que estos efectos adversos asociados a levodopa son más frecuentes en los parkinsonismos atípicos, en comparación con la EP (62.1% versus 23.5%), siendo la atrofia de múltiples sistemas la que más se asocia a éstos.¹³ Se recomienda interrogar los antecedentes cardíacos antes de iniciar el fármaco como medida de precaución.¹⁴

La evaluación clínica de esta prueba deberá realizarse por personal con experiencia e idealmente con videograbación para posteriormente corroborar el resultado del examen. La condición motora puede ser evaluada mediante escalas clínicas validadas, como la escala motora de la Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS-III) o más recientemente con la escala modificada por la IPMDS o MDS-UPDRS.¹⁵ Se sugiere evaluar también los efectos no motores, así como reacciones adversas al fármaco.⁴

El paciente debe ser evaluado en su estado OFF o idealmente en su “peor OFF” (estado en el cual el paciente y el neurólogo acuerdan se alcanzó la mayor severidad de los síntomas). La levodopa se debe administrar en ayuno para evitar alteraciones en la absorción, el protocolo del CAPIT sugiere ayuno desde la medianoche previa al día de la prueba.¹⁶ El medicamento debe administrarse con agua, preferiblemente carbonatada para facilitar su absorción, y no se debe permitir la ingesta de alimentos o líquidos distintos a agua o té (sin crema, leche o azúcar) sino hasta concluir la prueba.¹⁷

El tiempo para comenzar a evaluar al paciente posterior a la toma de levodopa es variable sin embargo es útil considerar la farmacocinética de la levodopa. El inicio de los efectos motores puede variar de 30 hasta 90 minutos, dependiendo de las condiciones de cada paciente (motilidad gástrica, tiempo de evolución de la enfermedad). Se recomienda que la evaluación final se realice cuando se alcance el “mejor ON” (estado en el cual el paciente y el neurólogo acuerdan se alcanzó la máxima mejoría de los síntomas). En caso de duda sobre si se alcanzó o no el mejor ON se recomienda repetir la evaluación motora en intervalos de 15 a 30 minutos.

No existe una definición completamente satisfactoria en cuanto a una respuesta positiva a la levodopa; sin embargo, se considera como clínicamente favorable una mejoría en el UPDRS-III de al menos el 30% respecto a su valor basal. Dicho umbral se fijó debido a que se ha demostrado que una mejoría entre 20% al 30% en el UPDRS con la prueba aguda de levodopa, se asocia con una respuesta sostenida a la misma de forma crónica.¹⁸ Merello y colaboradores correlacionaron el porcentaje de mejoría del 30% en el UPDRS con el MDS-UPDRS, concluyendo que la equivalencia es de un 24% en MDS-UPDRS.¹⁹

Finalmente, existe la posibilidad de una falla de dosis, es decir ausencia parcial o total de la dosis administrada. Algunos autores utilizan una dosis “extra” de levodopa/carbidopa de 100/25mg en caso de no se alcanzar el mejor ON al cabo de 45 minutos;⁸ otra alternativa a considerarse es adicionar 25% de la dosis administrada inicialmente. Otros autores consideran la prueba negativa en caso de no alcanzarse la mejoría esperada al término de 120 minutos de iniciada la prueba.¹⁹

Utilidad de la prueba aguda con levodopa

La prueba aguda con levodopa se considera más un marcador de respuesta a terapia de reemplazo dopaminérgico, que un indicador para del proceso patológico subyacente.⁴ Como ya se ha mencionado, algunos parkinsonismos atípicos pueden responder a terapia con levodopa sólo en etapas iniciales. Una revisión sistemática determinó que el valor diagnóstico de la prueba de levodopa y apomorfina es comparable con la terapia crónica en la diferenciación entre EP y otros tipos de parkinsonismo.²⁰ Merello y colaboradores reportaron una especificidad del 70.9% y especificidad del 81.5% (VPP del 88.6%) de la prueba aguda de levodopa para predecir EP utilizando un punto de corte del 30%.²¹

Rossi y colaboradores reportaron que una mejoría de al menos 16% en la prueba aguda de levodopa se asocia con una alta probabilidad de diagnóstico de EP (sensibilidad de 71.1% y especificidad de 71.7%) en comparación a otros parkinsonismos.²² En contraparte, Schade y colaboradores reportaron que un punto de corte de mejoría del 33% en UPDRS-III, como una prueba aguda de levodopa positiva, posee una sensibilidad del 70% y una especificidad del 71% como prueba diagnóstica de soporte en pacientes con EP de novo.²³

En la actualidad el diagnóstico de EP continúa basándose en el cuadro clínico, respuesta crónica a terapia dopaminérgica y el seguimiento clínico a largo plazo. En casos con incertidumbre diagnóstica se pueden requerir dos o más pruebas agudas de levodopa a lo largo del tiempo, en este caso es esencial utilizar el mismo protocolo en todas las ocasiones.

Prueba crónica con levodopa

Una variante de la prueba de levodopa es realizarla de forma crónica. No existe una definición completamente satisfactoria para la prueba crónica de levodopa positiva, sin embargo se ha sugerido que una mejoría motora de al menos el 20% comparado con el estado motor basal, pudiera ser considerado como clínicamente relevante; o bien, una respuesta satisfactoria de duración prolongada a la levodopa definida como una mejoría en la discapacidad (antes de la primer toma de levodopa en la mañana) de al menos el 50% de la máxima mejoría observada en la respuesta de corta duración, durante una prueba aguda con levodopa.⁴ Es

importante considerar que una respuesta crónica positiva no puede ser descartada sino hasta alcanzar al menos una dosis de 800 mg de levodopa (dosis total) vía oral divididos en 3 a 4 tomas al día por al menos tres meses. Excepcionalmente se utilizan dosis por arriba de 1200mg o se utiliza un tiempo de observación más allá de 6 meses.

Al igual que en el caso de la prueba aguda, una respuesta inadecuada no indica necesariamente falta de respuesta sino no se han descartado alteraciones en la absorción del medicamento o dosis subóptimas.

En comparación con el parkinsonismo, existe una menor cantidad de información sobre la prueba de levodopa en el contexto de pacientes con probable distonía respondedora a levodopa. Wijemanne y Jankovic sugieren el uso de la prueba crónica de levodopa en todos los niños e infantes con distonía con la finalidad de identificar aquellas respondedoras al medicamento. En menores de 6 años de edad se recomienda una dosis diaria de levodopa de 1 a 10 mg/kg de peso administrada en múltiples tomas. En mayores de 6 años de edad y adolescentes recomiendan una dosis de 50 mg de levodopa de una a tres veces al día durante una semana; posteriormente aumentar la dosis a 50 mg tres veces al día otra semana, e incrementar hasta 200 mg de levodopa cada 8 horas. En caso de no observar una respuesta favorable tras un mes se debe suspender la levodopa y considerar que la distonía no es respondedora;²⁴ otros autores consideran que el tiempo sugerido deber ser como máximo tres meses.²⁵ No obstante, debe considerarse que existe una gran variabilidad entre individuos y que se han reportado dosis para la prueba que oscilan entre 0.5 y 20 mg/kg/d; por lo que algunos autores sugieren evitar su uso, más aún ante la posibilidad de utilizar otros métodos diagnósticos como DaT-SPECT, análisis metabólico de la vía y análisis genético.²⁶ Así mismo, es importante enfatizar que una prueba con levodopa subóptima o ambigua en su respuesta no necesariamente descarta una distonía respondedora y puede ser necesario llevar a cabo una prueba de carga con fenilalanina o como se mencionó antes realizar pruebas genéticas o bioquímicas.

Prueba aguda con apomorfina

La apomorfina es un derivado no narcótico de la morfina, que actúa como un potente agonista dopaminérgico sobre receptores D1, D2, D3, D4. Se absorbe rápidamente, en 15-20 minutos, después de la aplicación subcutánea con una biodisponibilidad del 100%. Su vida media es de 30 a 60 minutos. La biodisponibilidad del medicamento tras la administración oral es extremadamente baja ya que tiene un metabolismo de primer paso.²⁷

La apomorfina se encuentra disponible en tres presentaciones para su uso clínico. 1) Jeringas prellenada con apomorfina 5mg/ml (10 ml, 50 mg de apomorfina), 2) Ámpulas de apomorfina de 10mg/ml, 2ml o 5ml, y 3) Pluma pre llenada de apomorfina 10mg/ml (3ml)²⁸

Para preparar la apomorfina para su aplicación, es necesario diluirla en solución salina. Se debe cargar en una jeringa de 20cc el ámpula del medicamento y aforar la jeringa con solución salina al 0.9% para obtener 20 ml en total. Ejemplo, si vamos a utilizar un ámpula de 5mg/ml (con 10 ml), tendríamos que aforar la jeringa con 10 ml de solución salina, quedando, entonces, en la jeringa una preparación 50 mg en 20 ml.

Indicaciones para la prueba con apomorfina

Las indicaciones de la prueba con apomorfina incluyen: 1) Evaluar la respuesta clínica del paciente ante el fármaco y la tolerancia al mismo, con la finalidad de iniciar tratamiento con apomorfina subcutánea en bomba de infusión o rescates con pluma de apomorfina, 2) Caracterizar la respuesta de los pacientes al fármaco, latencia, duración, magnitud de la respuesta, 3) Evaluar la respuesta clínica de los pacientes al fármaco, y con ello dar expectativas realistas de la mejoría clínica con ECP, y 4) Apoyo al diagnóstico de enfermedad de Parkinson.⁴

Procedimiento de la prueba con apomorfina

La prueba con apomorfina se inicia con la premedicación del paciente 48 horas antes. Esto se lleva a cabo con antidopaminérgicos, como domperidona por vía oral 10 mg/2-3 veces al día, para evitar efectos como náusea y vómito. Se debe considerar que este medicamento tiene riesgo de efectos adversos cardiacos como prolongación del QT, por lo que se deberá de ser cauteloso con su uso en dosis mayores de 30 mg/día; y realizar un electrocardiograma y toma de signos vitales previo a iniciar el medicamento. En caso de contraindicación para el uso de domperidona, se ha sugerido la utilización de ondansetrón o bien trimetrotbenzamida.²⁹

En caso de que el paciente ya se encuentre recibiendo tratamiento de reemplazo dopaminérgico es importante la suspensión de estos de manera paulatina, de tal forma que el paciente tenga al menos 12 horas libre de medicamentos agonistas dopaminérgicos esto con la finalidad de evaluar al paciente en estado de OFF de manera similar a lo recomendado para la prueba con levodopa. Se realiza la evaluación clínica del paciente mediante la parte motora del MDS-UPDRS III y se obtiene el puntaje total, previo al inicio de la prueba.

La prueba se lleva a cabo con la administración de apomorfina en inyección subcutánea, se puede aplicar en los brazos, pared abdominal, parte lateral de los muslos. Con cualquiera de los siguientes esquemas sugeridos:

1) Aplicar una única inyección de 3 mg (50µg/kg), 30 minutos después, evaluar al paciente de manera clínica con la escala MDS-UPDRS III y comparar este puntaje con el previo en estado de OFF.

2) Comenzar con una inyección de 1.5 mg (25µg/kg), 30 minutos después evaluar al paciente de manera clínica con

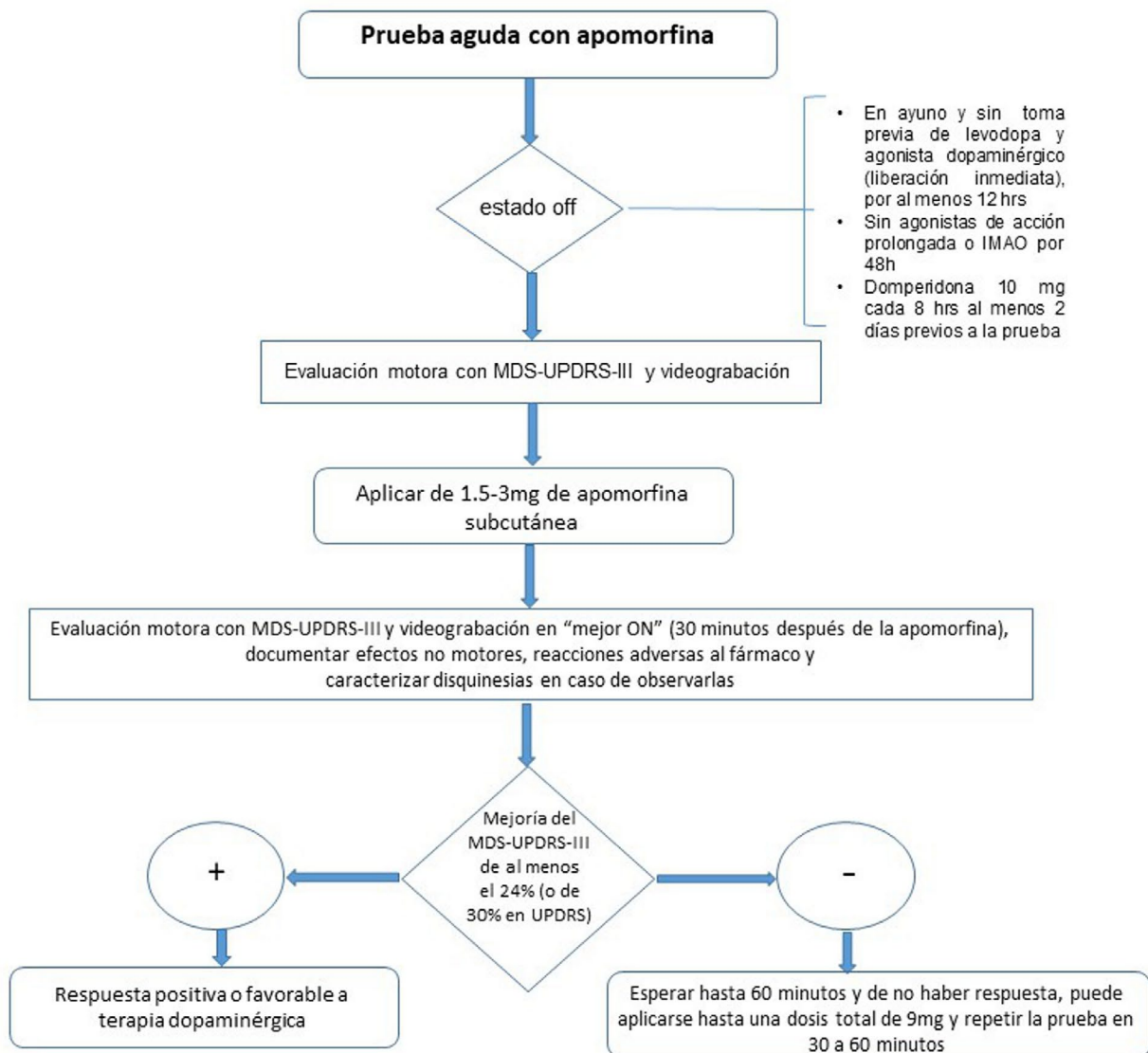


Figura 2. Flujograma para la prueba aguda con apomorfina.

la escala MDS-UPDRS III y comparar este puntaje con el previo en estado de OFF, si el resultado no fuera satisfactorio, o fuera parcial y el paciente no hubiera presentado efectos adversos tales como náuseas, vómito o hipotensión ortostática, repetir dosis 1.5-3 mg cada 30 minutos, hasta 9 mg.⁴

3) Bolo inicial de 1mg, evaluar al paciente con la escala MDS-UPDRS III, en intervalos de 15 minutos, si la respuesta no fuera satisfactoria administrar bolos de 2 mg, por 3 dosis; si aun así la respuesta no fuera satisfactoria entonces administrar 3 mg en bolo.³⁰

4) Administrar un bolo inicial de 1mg, evaluar con la escala de MDS-UPDRS III, en intervalos de 45-60 minutos, si no hubiera respuesta satisfactoria, incrementar dosis de bolos 2 mg (1-2-4-6-8-10 mg).³¹ (Figura 2)

Durante la prueba es necesaria la vigilancia del paciente, por lo que se sugiere que realice en un medio hospitalario. Se debe monitorizar la presión arterial sistémica cada

30 minutos, así como otros efectos adversos tales como náusea y vómito. Es muy frecuente que los pacientes durante esta prueba bostecen y tengan somnolencia.

El éxito de esta prueba, o bien el cambio significativo en el puntaje de la escala motora utilizada se realiza de la misma forma que en la prueba aguda con levodopa.

Contraindicaciones para la prueba con apomorfina

Las contraindicaciones incluyen hipotensión ortostática documentada, presencia de alucinaciones o psicosis, depresión respiratoria. En estudios que han comparado la prueba de dopaminérgica con levodopa y apomorfina, no han encontrado superioridad de una de ellas. Ambas pueden ser útiles en la evaluación; sin embargo, se debe destacar que aunque la magnitud de la respuesta clínica es similar, la latencia y duración de los efectos dopaminérgicos no son iguales entre ambos medicamentos.³²

Utilidad de la prueba aguda con apomorfina

El estudio de Rossi y cols ya mencionado previamente comparó la precisión de la prueba con levodopa/carbidopa (250/25 mg) y con apomorfina (1.5, 3 y 4.5 mg) en pacientes con diagnóstico de clínica de EP o de parkinsonismo sin encontrar superioridad de una sobre la otra. Por lo anterior, se considera una opción en pacientes en los que la prueba con levodopa es inviable (pobre absorción o intolerancia) o bien como evaluación para considerar el uso de apomorfina en infusión continua subcutánea. Se ha sugerido el uso de la prueba con levodopa como primera opción y la de apomorfina como segunda.³³ Adicionalmente se ha documentado que el uso previo de levodopa crónica no altera la respuesta a la prueba con apomorfina.³⁴

Prueba de alcohol

El alcohol etílico o etanol es un líquido claro, incoloro, inflamable, de olor característico e hidrosoluble obtenido a través de la fermentación anaerobia de los hidratos de carbono. La absorción tiene lugar particularmente en el intestino delgado. El ritmo de absorción se acelera proporcionalmente al aumento de la concentración alcohol ingerido, hasta un máximo del 40%, a partir del cual aparece un retardo en el vaciamiento gástrico con la consecuente lentificación de la absorción, efecto que también aparece en la ingestión de alcohol acompañado de alimentos. La cinética de desaparición plasmática del etanol es de 7 g/hr.³⁵ El etanol es un fármaco depresor no selectivo del sistema nervioso central. Adicionalmente, el etanol funciona como estabilizador de membrana, disolviéndose en un componente lipóideo, inhibe el transporte activo de sodio, potasio, aminoácidos y catecolaminas. Al igual que otros depresores no selectivos del sistema nervioso central como barbitúricos y la fenitoína, el etanol potencia los efectos inhibitorios del ácido gamma aminobutírico (GABA) e inhibe al receptor NMDA de aspartatoglutamato y reduce por lo tanto la actividad glutamatérgica.³⁶

La sensibilidad al etanol en los pacientes con temblor esencial (TE) no se encuentra claramente definida. En modelos animales de ratón deficiente para la subunidad alfa-1 del receptor GABA (localizados en el cerebelo) se ha demostrado que el temblor es sensible al alcohol.³⁷ Pedrosa y cols demostraron, mediante imagen de resonancia magnética y electroencefalografía de alta densidad, que la reducción en la amplitud del temblor corresponde con cambios en la modulación cerebelosa.³⁸ Boecker y cols a través de un estudio con tomografía de emisión de positrones demostraron que la sensibilidad al alcohol en el TE se caracteriza por una reducción en la sobreactividad sináptica a nivel del circuito olivocerebeloso.³⁹

Por otra parte, se ha reportado que el etanol aminora los síntomas en los pacientes con otros trastornos del movimiento diferentes al TE como distonía mioclónica,⁴⁰ temblor de tarea específica, distonías focales⁴¹ y de tarea

específica,⁴² mioclonías asociadas a epilepsia mioclónica, mioclonías de acción post-anóxico y tics.⁴³

Por su prevalencia resulta de interés el caso de la distonía. Un estudio reciente en 1,258 pacientes con distonía reportó que un 29.3% de los mismos, consideran que el consumo de alcohol mejora sus síntomas.⁴⁴ Este mismo estudio reportó como predictores de respuesta al etanol el poseer una historia familiar de trastornos del movimiento, una distonía generalizada y un inicio temprano de la enfermedad. El mecanismo de acción sugerido es al igual que en el caso del TE la interacción del etanol en la neurotransmisión GABAérgica.

Indicaciones para la prueba con etanol

La prueba con etanol es menos utilizada en la práctica clínica, siendo su uso más frecuente en temblor y en algunos tipos de distonía. Es bien conocido que el etanol posee un efecto benéfico en pacientes con TE,⁴⁵ por lo que se ha sugerido que pueda ser utilizado como prueba clínica en la evaluación y predicción de respuesta a tratamiento con propranolol.⁴⁶ En algunos casos con duda diagnóstica, la prueba con etanol permite diferenciar a pacientes con TE de aquellos con temblor parkinsoniano.

Procedimiento de la prueba con etanol

La dosis de alcohol fue adaptada para cada paciente según peso y sexo de tal forma que se obtuviera una concentración de alcohol en sangre de 0.8% de acuerdo con la fórmula de Widmark. La fórmula de Widmark es utilizada en medicina legal para estimar la concentración de alcohol en sangre (BAC) a partir de la cantidad de etanol ingerido y viceversa.⁴⁷ El porcentaje de etanol varía entre las diferentes bebidas alcohólicas de un 4 a 15% para bebidas fermentadas hasta un 40% o más para bebidas destiladas.⁴³

La prueba con etanol se realiza al medio día (12:00 a 13:00) con la administración del etanol a una dosis individualizada para alcanzar una concentración de 0.8%. El desayuno es completo de en horario y forma habitual, y se debe evitar ingesta de alimentos posteriormente y hasta concluir la prueba. En caso de que el paciente se encuentre en tratamiento con algún medicamento supresor de temblor este debe suspenderse por al menos 48 a 72 horas previo a la prueba. Se debe pedir al paciente que tomé la cantidad de etanol indicada en el menor tiempo posible (5 a 10 minutos aproximadamente).⁴⁸ Si el paciente solicita que se diluya el etanol es posible realizarlo con agua o alguna bebida sin azúcar y sin caféina.⁴⁹

Con la primera evaluación a los 5-10 minutos de iniciada la prueba. Posteriormente se continúa evaluando al paciente en intervalos aproximados de 10 minutos hasta los 90 minutos. En caso de que el paciente se encuentre hospitalizado para la prueba es recomendable evaluar nuevamente durante la noche y en la mañana del día siguiente. Los instrumentos utilizados en la evaluación de forma más frecuente son la escala modificada de Fahn-Tolosa-Marin⁵⁰ y los espirales de Arquímedes.⁵¹

En el caso del temblor se ha establecido que la administración de etanol mejora la intensidad del temblor en un 50% a 70%, así como reducción en la amplitud,⁵² pero no tanto de la frecuencia de este.⁵³ Por otra parte, se ha reportado que tras la administración de etanol el nivel sérico más alto se observa a los 40 minutos, mientras que la latencia de la mejoría máxima después de la ingesta oral es de alrededor de 60 minutos.⁴⁶ Es importante mencionar que se ha reportado un efecto de "rebote" en la prueba de etanol, caracterizado por un aumento en la amplitud del temblor varias horas después de la ingesta de alcohol o incluso experimentada en la mañana siguiente.⁴⁸

Utilidad de la prueba con etanol

Hopfner y cols. reportaron que al menos el 46% de los pacientes con TE presentan sensibilidad al etanol y que la diferencia mínima detectable en la puntuación del espiral es de 2, pero que solo es aparente en paciente cuya puntuación inicial es mayor o igual a 3.⁵⁴ Otro estudio en el cual se aplicó un cuestionario para diferenciar entre TE y temblor por EP reportó que la pregunta sobre si el temblor mejora con el consumo de alcohol carece de utilidad (36% versus 16.7%, respectivamente).⁵⁵ Esta cifra es similar a lo reportado por Lang y cols. en 1982 en un estudio de 125 pacientes con EP de los cuales el 16% mencionó una mejoría discreta con el consumo de alcohol.⁵⁶ El consenso más reciente de la IPMDS considera que la sensibilidad al etanol no es suficientemente consistente como para ser incluido en la definición de TE.⁵⁷ Con base en lo anterior no hay evidencia suficiente para el uso de la prueba de etanol en pacientes con sospecha de TE. En el caso de la distonía la principal utilidad es la detección de la distonía mioclónica, sin embargo, en la actualidad la sospecha clínica y la comprobación genética hacen prescindible la prueba.

Discusión

La prueba aguda de levodopa es económica, confiable, disponible fácilmente y, con las precauciones suficientes, bien tolerada. Es útil para evaluar la respuesta a terapia dopaminérgica en parkinsonismo y distonía. Actualmente se considera como un criterio de soporte para el diagnóstico de EP, el cual como se mencionó anteriormente es principalmente clínico. Se realiza también para evaluar la respuesta a tratamiento dopaminérgico en los parkinsonismos y distonías.

Otro escenario en el cual la prueba aguda con levodopa es de gran utilidad es en la valoración para selección de candidatos con EP ideales para ECP. Recientemente se ha demostrado una moderada correlación entre la tasa de captación en el DAT-SPECT y la mejoría en la puntuación del UPDRS motor en pacientes evaluados para ECP.⁵⁸ No obstante, las ventajas de la prueba de levodopa son un menor costo y la posibilidad de que el paciente perciba la mejoría dando expectativas reales a la respuesta al procedimiento.

La prueba aguda con apomorfina tiene indicaciones similares en pacientes con parkinsonismo, es decir apoyo en el diagnóstico y evaluar respuesta clínica dentro del protocolo de ECP. Es una alternativa a la levodopa cuando exista la sospecha de pobre respuesta a la levodopa oral por problemas en la absorción gastrointestinal de la misma.⁵⁹ También la prueba con apomorfina permite evaluar la tolerancia este fármaco, previo a considerar el tratamiento con apomorfina subcutánea en bomba de infusión o rescates con pluma de apomorfina. Las pruebas agudas con apomorfina y levodopa son muy similares en cuanto a la sensibilidad y especificidad y no son superiores a la prueba crónica con levodopa. En cuanto a su utilidad para predecir la respuesta crónica sostenida, la prueba con levodopa es discretamente superior a la de apomorfina (exactitud de 80% versus 67%, respectivamente).⁶⁰

La prueba crónica con levodopa tiene un papel más relevante en el caso de las distonías respondedoras a levodopa. Se ha reportado un retraso en el diagnóstico de esta patología de hasta 13 años,⁶¹ por lo que la realización de la prueba puede tener un gran impacto en la calidad de vida. Si bien es cierto que con el advenimiento del DAT-SPECT,⁶² paneles de diagnóstico bioquímico de metabolitos de monoaminas⁶³ y secuenciación de genoma completo⁶⁴ la prueba con levodopa con fines diagnósticos pudiera parecer obsoleta, la falta de acceso ya sea por disponibilidad o costo en algunos países justifican su utilización. Es importante que una respuesta parcial o incompleta puede observarse en algunas de estas distonías como es el caso de la deficiencia de sepiapterina reductasa o de la deficiencia de tirosina hidroxilasa. En este grupo de pacientes también pudiera ser necesario realizar una prueba de carga con fenilalanina de acuerdo con protocolos establecidos en niños.⁶⁵ La identificación precisa permite reconocer la necesidad de tratamiento complementario con 5-hidroxitriptofano o tetrahidrobiopterina según se requiera.⁶⁶

En el caso de la prueba con etanol su uso parece estar restringido al ámbito de la investigación donde actualmente se llevan a cabo ensayos clínicos con octanol en pacientes con TE⁶⁷ o bien en estudios de neuroimagen con la finalidad de profundizar en la fisiopatología de esta entidad nosológica. Lo mismo sucede para los pacientes con distonía donde la prueba de etanol permite identificar a candidatos para ensayos clínicos como en el caso del oxibato de sodio, un precursor del GABA.⁶⁸

En todo caso, es importante realizar la prueba terapéutica de forma estandarizada. Como se menciona en el presente texto existen diversas formas de llevar a cabo la prueba, diferentes tiempos de evaluación clínica y distintas formas de considerar exitosa o no la prueba. Independientemente del protocolo de prueba elegido se recomienda permanecer con el mismo para evaluaciones posteriores y regístralo por escrito incluyendo variables como tiempo de suspensión de otros medicamentos, dosis administrada,

tiempo transcurrido al mejor ON, efectos adversos como discinesias, puntuación inicial y final en la escala motora utilizada y de ser posible la puntuación de cada uno de los ítems o al menos de aquellos que responden de forma mas acentuada al medicamento utilizado.

Referencias

1. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30:1591-1601.
2. LeWitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord.* 2015; 30:64-72.
3. Khor SP, Hsu A. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Curr Clin Pharmacol.* 2007; 2:234-243.
4. Albanese A, Bonuccelli U, Brefel C, Chaudhuri KR, Colosimo C, Eichhorn T, Melamed E, Pollak P, Van Laar T, Zappia M. Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001; 16:197-201.
5. Feng T, Li W, Lu L, Wang Y, Shi W, Zhang J, Wang Y, Chan P. Acute stepwise challenge test with levodopa in treated patients with parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15:354-358.
6. Fabbri M, Coelho M, Abreu D, Guedes LC, Rosa MM, Costa N, Antonini A, Ferreira JJ. Do patients with late-stage Parkinson's disease still respond to levodopa? *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 26:10-16.
7. Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, Watts R. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord.* 1992; 7:2-13.
8. Morishita T, Rahman M, Foote KD, Fargen KM, Jacobson CE 4th, Fernandez HH, Rodriguez RL, Malaty IA, Bowers D, Hass CJ, Katayama Y, Yamamoto T, Okun MS. DBS Candidates That Fall Short on a Levodopa Challenge Test: Alternative and Important Indications. *Neurologist.* 2011; 17:263-268.
9. Corvol JC, Durif F, Meissner WG, Azulay JP, Haddad R, Guimarães-Costa R, Mariani LL, Cormier-Dequaire F, Thalamas C, Galitzky M, Boraud T, Debilly B, Eusebio A, Houot M, Dellapina E, Chaigneau V, Salis A, Lacomblez L, Benel L, Rascol O; French NS-Park/F-CRIN Network. Naftazone in advanced Parkinson's disease: An acute L-DOPA challenge randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018. En prensa.
10. Cilia R, Cereda E, Akpalu A, Sarfo S, Cham M, Pezzoli G. Long-duration response to levodopa in advanced Parkinson's disease: Relevance for RCT on disease-modifying therapies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 46 (Supl 2):e82.
11. Schuepbach WM1, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinsker MO, Amtage F, Régis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013; 368:610-622.
12. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Soraluca A, García M, Ruiz-Osante B, Aguirre C.. in Parkinson's disease: a perilous arrhythmogenic or the gold standard? *Curr Drug Saf.* 2013; 8:63-68.
13. Vasta R, Nicoletti A, Mostile G, Dibilio V, Sciacca G, Contrafatto D, Cicero CE, Raciti L, Luca A, Zappia M. Side effects induced by the acute levodopa challenge in Parkinson's Disease and atypical parkinsonisms. *PLoS One.* 2017; 12:e0172145.
14. Biewenga J, Keung C, Solanki B, Natarajan J, Leitz G, Deleu S, Soons P. Absence of QTc Prolongation with Domperidone: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled Thorough QT/QTc Study in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2015; 4:41-48.
15. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008; 23:2129-2170.
16. Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, Watts R. Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations. *Mov Disord.* 1992; 7:2-13.
17. Lindvall O, Rehncrona S, Brundin P, Gustavii B, Astedt B, Widner H, Lindholm T, Björklund A, Leenders KL, Rothwell JC, Frackowiak R, Marsden D, Johnels B, Steg G, Freedman R, Hoffer BJ, Seiger A, Bygdeman M, Strömberg I, Olson L. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology and a 6-month follow-up. *Arch Neurol* 1989; 46:615-631.
18. Gasser T, Schwarz J, Arnold G, Trenkwalder C, Oertel WH: Apomorphine test for dopaminergic responsiveness in patients with previously untreated Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1992; 49:1131-1134.

19. Merello M, Gerschovich ER, Ballesteros D, Cerquetti D. Correlation between the Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease rating scale (MDS-UPDRS) and the Unified Parkinson's Disease rating scale (UPDRS) during L-dopa acute challenge. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011; 17:705-707.
20. Clarke CE, Davies P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 69:590-594.
21. Merello M, Nouzeilles MI, Arce GP, Leiguarda R. Accuracy of acute levodopa challenge for clinical prediction of sustained long-term levodopa response as a major criterion for idiopathic Parkinson's disease diagnosis. *Mov Disord.* 2002; 17:795-798.
22. Rossi P, Colosimo C, Moro E, Tonali P, Albanese A. Acute challenge with apomorphine and levodopa in Parkinsonism. *Eur Neurol.* 2000; 43:95-101
23. Schade S, Sixel Döring F, Ebentheuer J, Schulz X, Trenkwalder C, Mollenhauer B. Acute Levodopa Challenge Test in Patients with de novo Parkinson's Disease: Data from the DeNoPa Cohort. *Mov Disord Clin Pract.* 2017; 4:755-762.
24. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia-clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol.* 2015; 11:414-424.
25. Malek N, Fletcher N, Newman E. Diagnosing dopamine-responsive dystonias. *Pract Neurol.* 2015; 15:340-345.
26. Maas RPPWM, Wassenberg T, Lin JP, van de Warrenburg BPC, Willemsen MAAP. l-Dopa in dystonia: A modern perspective. *Neurology.* 2017; 88:1865-1871.
27. Przedborski, S., Levivier, M., Raftopoulos, C., Naini, A. B., & Hildebrand, J. Peripheral and central pharmacokinetics of apomorphine and its effect on dopamine metabolism in humans. *Mov Disord.* 1995; 10:28-36.
28. Stibe C, Lees A, Stern G. Subcutaneous infusion of apomorphine and lisuride in the treatment of parkinsonian on-off fluctuations. *Lancet.* 1987; 1:403-406.
29. Arnold G, Shwarz J, Macher C, Oertel WH. Domperidone is superior to ondansetron on acute apomorphine challenge in previously untreated parkinsonian patients. *Parkinsonism related disorders,* 1997; 3:191-193.
30. Hagell P, Odin P. Apomorphine in Parkinson's disease. UNI-MED Science, 3rd edition 2014, 96 pp.
31. Eggert K, Oertel WH. The apomorphine test. *Akt Neurol* 2011; 38: S7-S10.
32. Colosimo, C, Merello M, Hughes AJ, Sieradzan K, Lees AJ. Motor response to acute dopaminergic challenge with apomorphine and levodopa in Parkinson's disease: implications for the pathogenesis of the on-off phenomenon. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry.* 1996; 60:634-637.
33. Müller T, Benz S, Börnke C, Russ H, Przuntek H. Repeated rating improves value of diagnostic dopaminergic challenge tests in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2003; 110: 603-609.
34. Happe S, Tings T, Helmschmied K, Neubert K, Wuttke W, Paulus W, Trenkwalder C. Levodopa treatment does not affect low-dose apomorphine test in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004; 19:1511-1515.
35. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis.* 2012; 16:667-685.
36. Steffensen SC1, Nie Z, Criado JR, Siggins GR. Ethanol inhibition of N-methyl-D-aspartate responses involves presynaptic gamma-aminobutyric acid(B) receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 294:637-647.
37. Kralic JE, Criswell HE, Osterman JL, O'Buckley TK, Wilkie ME, Matthews DB, Hamre K, Breese GR, Homanics GE, Morrow AL. Genetic essential tremor in gamma-aminobutyric acidA receptor alpha1 subunit knockout mice. *J Clin Invest.* 2005; 115:774-779.
38. Pedrosa DJ, Nelles C, Brown P, Volz LJ, Pelzer EA, Tittgemeyer M, Brittain JS, Timmermann L. The differentiated networks related to essential tremor onset and its amplitude modulation after alcohol intake. *Exp Neurol.* 2017; 297:50-61.
39. Boecker H, Wills AJ, Ceballos-Baumann A, Samuel M, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. The effect of ethanol on alcohol-responsive essential tremor: a positron emission tomography study. *Ann Neurol.* 1996; 39:650-658.
40. Kyllerman M, Forsgren L, Sanner G, Holmgren G, Wahlström J, Drugge U. Alcohol-responsive myoclonic dystonia in a large family: dominant inheritance and phenotypic variation. *Mov Disord.* 1990; 5:270-9.
41. Kirke DN, Frucht SJ, Simonyan K. Alcohol responsiveness in laryngeal dystonia: a survey study. *J Neurol.* 2015; 262:1548-1556.
42. Lim SC, Kim JS, An JY, Yoon Kang S. Alcohol-responsive writer's cramp *Intern Med.* 2012; 51:99-101.
43. Mostile G, Jankovic J. Alcohol in essential tremor and other movement disorders. *Mov Disord.* 2010; 25: 2274-2284.
44. Junker J, Brandt V, Berman BD, Vidailhet M, Roze E, Weissbach A, Comella C, Malaty IA, Jankovic J, LeDoux MS, Berardelli A, Barbano R, Reich SG, Perlmutter JS, Jinnah HA, Brüggemann N. Predictors of alcohol responsiveness in dystonia. *Neurology.* 2018; 91: 2020-2026.
45. Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991; 41:234-238.
46. Zeuner KE, Molloy FM, Shoge RO, Goldstein SR, Wesley R, Hallet M. Effect of ethanol on the central oscillator in essential tremor. *Mov Disord.* 2003; 18:1280-1285.

47. Gullberg RG, Jones AW. Guidelines for estimating the amount of alcohol consumed from a single measurement of blood alcohol concentration: re-evaluation of Widmark's equation. *Forensic Sci Int.* 1994; 69:119-130.
48. Knudsen K, Lorenz D, Deuschl G. A clinical test for the alcohol sensitivity of essential tremor. *Mov Disord.* 2011; 26:2291-2295.
49. Voller B, Lines E, McCrossin G, Artiles A, Tinaz S, Lungu C, Hallett M, Haubenberger D. Alcohol challenge and sensitivity to change of the Essential Tremor Rating Assessment Scale. *Mov Disord.* 2014; 29:555-558.
50. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders.* Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1993: 271-280.
51. Bain PG, Findley LJ, Atchison P, Behari M, Vidailhet M, Gresty M, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD. Assessing tremor severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993; 56:868-873.
52. Koller WC, Biary N. Effect of alcohol on tremors: comparison with propranolol. *Neurology* 1984; 34:221-222.
53. Deuschl G. Differential diagnosis of tremor. *J Neural Transm Suppl.* 1999; 56:211-220.
54. Hopfner F, Erhart T, Knudsen K, Lorenz D, Schneider SA, Zeuner KE, Deuschl G, Kühlenbäumer G. Testing for alcohol sensitivity of tremor amplitude in a large cohort with essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21:848-851.
55. Kwon KY, Ryu HS, Lee HM, Kim MJ, Shin HW, Park HK, You S, Sung YH, Chung SJ, Koh SB. Hand Tremor Questionnaire: A Useful Screening Tool for Differentiating Patients with Hand Tremor between Parkinson's Disease and Essential Tremor. *J Clin Neurol.* 2018; 14:381-386.
56. Lang AE, Marsden CD, Obeso JA, Parkes JD. Alcohol and Parkinson disease. *Ann Neurol* 1982; 12:254-256.
57. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, Raethjen J, Stamelou M, Testa CM, Deuschl G; Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord.* 2018; 33:75-87.
58. Nakajima A, Shimo Y, Sekimoto S, Kamagata K, Jo T, Oyama G, Umemura A, Hattori N. Dopamine transporter imaging predicts motor responsiveness to levodopa challenge in patients with Parkinson's disease: A pilot study of DATSCAN for subthalamic deep brain stimulation. *J Neurol Sci.* 2018; 385:134-139.
59. Sharma JC, Macnamara L, Hasoon M, Vassallo M. Diagnostic and therapeutic value of apomorphine in Parkinsonian patients. *Int J Clin Pract.* 2004; 58:1028-1032.
60. Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM. Challenge tests to predict the dopaminergic response in untreated Parkinson's disease. *Neurology.* 1991; 41:1723-1725.
61. Tadic V, Kasten M, Brüggemann N, Stiller S, Hagenah J, Klein C. Dopa-responsive dystonia revisited: diagnostic delay, residual signs, and nonmotor signs. *Arch Neurol.* 2012; 69:1558-1562.
62. Brajkovic LD, Svetel MV, Kostic VS, Sobic-Saranovic DP, Pavlovic SV, Artiko VM, Obradovic VB. Dopamine transporter imaging (123)I-FP-CIT (DaTSCAN) SPET in differential diagnosis of dopa-responsive dystonia and young-onset Parkinson's disease. *Hell J Nucl Med.* 2012; 15:134-138.
63. Akiyama T, Hayashi Y, Hanaoka Y, Shibata T, Akiyama M, Nakamura K, Tsuyusaki Y, Kubota M, Yoshinaga H, Kobayashi K. Simultaneous measurement of monoamine metabolites and 5-methyltetrahydrofolate in the cerebrospinal fluid of children. *Clin Chim Acta.* 2017; 465:5-10.
64. Hammer MB, Eleuch-Fayache G, Gibbs JR, Arepalli SK, Chong SB, Chong SB, Sassi C, Bouhlal Y, Hentati F, Amouri R, Singleton AB. Exome sequencing: an efficient diagnostic tool for complex neurodegenerative disorders. *Eur J Neurol.* 2013; 20: 486-492.
65. Opladen T, Okun JG, Burgard P, Blau N, Hoffmann GF. Phenylalanine loading in pediatric patients with dopa-responsive dystonia: revised test protocol and pediatric cutoff values. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33:697-703.
66. Kim R, Jeon B, Lee WW. A Systematic Review of Treatment Outcome in Patients with Dopa-responsive Dystonia (DRD) and DRD-Plus. *Mov Disord Clin Pract.* 2016; 3:435-442.
67. Haubenberger D, McCrossin G, Lungu C, Considine E, Toro C, Nahab FB, Auh S, Buchwald P, Grimes GJ, Starling J, Potti G, Scheider L, Kalowitz D, Bowen D, Carnie A, Hallett M. Octanoic acid in alcohol-responsive essential tremor: a randomized controlled study. *Neurology.* 2013; 80:933-940.
68. Simonyan K, Frucht SJ, Blitzer A, Sichani AH, Rumbach AF. A novel therapeutic agent, sodium oxybate, improves dystonic symptoms via reduced network-wide activity. *Sci Rep.* 2018; 8:16111.

Estimulación Magnética Transcraneal “Theta-Burst Intermitente” en un Paciente con Trastorno del Espectro Autista: Reporte de un Caso.

Transcranial Magnetic Stimulation “Theta-Burst Intermittent” In A Patient With Autism Spectrum Disorder: Case Report.

Raúl Calderón-Sepúlveda,¹ Mario Peral-Ríos,¹ Héctor Martínez-Rodríguez,¹ Alfonso Gil-Valadez,² Jesús Santos-Guzmán³

Resumen

Antecedentes. La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una opción potencial de tratamiento para la sintomatología de trastorno del espectro autista (TEA). **Objetivos.** Determinar la eficacia de la EMT en modalidad theta-burst intermitente (ETBi) sobre la corteza pre frontal dorso lateral izquierda (CDLPF) en el manejo de comportamientos patológicos asociados con TEA. **Paciente y Métodos.** Paciente masculino de 10 años de edad diagnosticado con TEA con Autistic Diagnostic Observation Schedule (ADOS), presenta una historia familiar de una hermana menor con TEA. Tanto el estudio de Resonancia Magnética encéfalo (IRM) y IRM funcional (IRMf) con paradigma emocionales se efectuaron antes del tratamiento de ETBi, inmediatamente después de tratamiento ETBi, y después de 6 meses de tratamiento con ETBi. **Resultados.** La prueba de ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist) reportó mejoría en las escalas de comunicación, cognición, social y comportamiento, 83%, 81%, 72% y 52% respectivamente. La puntuación total mejoró un 66% inmediatamente después de tratamiento y 55% en un periodo de 6 meses. La IRMf reveló la activación de la corteza frontal, parietal y occipital antes del tratamiento con ETBi y persistiendo la mejoría por 6 meses. **Conclusión.** ETBi es una técnica de neuromodulación no invasiva bien tolerado que requiere un tiempo de administración menor que el tratamiento estándar.

Palabras clave: trastornos del espectro autista, Estimulación Magnética Transcraneal, modalidad theta-burst intermitente, corteza pre frontal dorso lateral izquierda.

Abstract

Background. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a potential treatment option for autism spectrum disorder (ASD) symptomatology. **Objectives.** To determine the efficacy of the TMS intermittent theta-burst stimulation (iTBS) protocol over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in the management of pathological behaviors associated with ASD. **Patient/Methods.** A 10-year-old male diagnosed with ASD by the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) presented with a family history of ASD with a younger sister diagnosed with the same disorder. Both magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI (fMRI) scans for emotional paradigms were performed before the iTBS treatment, immediately after the iTBS treatment, and after 6 months of iTBS treatment. **Results.** The Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) reports revealed improvement in communication, cognition, sociability, and behavior scales by 83%, 81%, 72%, and 52%, respectively. The overall score improved by 66% immediately after the treatment and by 55% lasting over a 6-month period. The fMRI revealed the activation of the frontal, parietal, and occipital cortex before iTBS treatment, and a better integration and activation of the frontal, temporal, and occipital cortex after iTBS treatment and persisted after 6 months. **Conclusions.** iTBS is a well-tolerated, non-invasive neuromodulation technique that requires relatively less administration than the standard treatment.

Keywords: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), Intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS)

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 1, 2019

¹Tecnológico de Monterrey, Instituto de Neurología y Neurocirugía, Hospital Zambrano Hellion, San Pedro Garza García, N.L. México.

²Neuroradiología, Servicio de Neurología del Hospital Universitario, U.A.N.L., Monterrey, N.L. México.

³Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y ciencias de la Salud. Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia:

Héctor Ramón Martínez-Rodríguez.

Instituto de Neurología y Neurocirugía, Centro Medico Zambrano Helió. San Pedro Garza García, Nuevo León, México

Tel (52 81) 8888.0676

E-mail: drhectormtz@yahoo.com

Introducción

El trastorno del Espectro Autista es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por anomalías en el lenguaje y comunicación, alteración en el funcionamiento o la interacción social y comportamientos e intereses repetitivos.¹ El término TEA es frecuentemente utilizado en donde se incluye al autismo, Asperger, trastornos desintegrativos y en trastorno no especificado.^{1,2}

La corteza del cerebro está organizada en base a una jerarquía de módulos celulares, el más pequeño de los cuales se denomina minicolumna, la cual se compone de un núcleo de neuronas efectoras que se proyectan a través de las capas de la corteza cerebral.^{3,4} En la periferia de este núcleo se encuentra una zona denominada “neuropila” que contiene elementos sinápticos y neuronas inhibitorias. Estudios de autopsias han demostrado alteraciones microestructurales periféricas (neuropila) en la corteza cerebral de pacientes con TEA; la corteza prefrontal ha demostrado ser el sitio con mayor frecuencia de alteraciones.⁵

El tratamiento de TEA se puede categorizar en dos tipos, intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Si bien las alternativas farmacológicas no están bien definidas debido a la frecuente aparición de efectos graves y adversos, el tratamiento no farmacológico incluye terapia de lenguaje, comportamiento y psicológica,⁶⁻⁸ que no está bien definida debido a la variabilidad de los resultados.

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) es una técnica no invasiva que regula la actividad cerebral y es una opción no farmacológica potencial para el tratamiento de TEA. EMTr incluye la administración de pulsos a través de una espiral electromagnética colocada en el cuero cabelludo de los pacientes, que induce un campo eléctrico en el tejido cerebral subyacente que produce despolarización localizada, que a su vez induce activación neuronal en las estructuras cerebrales relevantes y condiciona incremento estructural en el neuropil.

Las investigaciones recientes que utilizan EMTr en pacientes pediátricos con TEA tienen cambios electrofisiológicos con una reducción de los comportamientos repetitivos y la mejora del funcionamiento social en los pacientes.⁹ Sin embargo, la duración de la sesión, el número de sesiones sugeridas y el alto costo son algunos de los inconvenientes de esta gestión no farmacológica.

Por el contrario, la estimulación theta-burst intermitente (ETBi) utiliza una mayor frecuencia de estímulo, una duración más corta y un costo menor ha demostrado ser seguro y eficiente en el tratamiento de la depresión y otras patologías neuropsicológicas.¹⁰⁻¹² Este informe tiene como objetivo describir efecto de la modalidad ETBi sobre el comportamiento patológico de un paciente con TEA

Reporte de Caso y Método

Paciente de 10 años diagnosticado con TEA a la edad de 4 años que usa el programa de observación diagnóstica

de autismo (ADOS) presentó antecedentes familiares de TEA con su hermana menor diagnosticada con el mismo trastorno. El examen físico reveló niño no cooperativo, falta de contacto visual, tono de voz monótono, comportamiento irritable, hiperactivo, impulsivo y presentaba discretas estereotipias (aleteo de manos) que no habían respondido tanto a las intervenciones farmacológicas como a las no farmacológicas. Tanto la resonancia magnética (IRM) como la funcional (IRMf) para los paradigmas de percepción emocional (caras tristes vs. caras felices) se realizaron antes de la aplicación de ETBi inmediatamente después de completar ETBi, y 6 meses después de la competencia del protocolo ETBi.

Utilizamos la Lista de verificación de tratamiento del autismo (ATEC) para determinar las condiciones iniciales y de seguimiento.⁷ El estimulador Magstim Super Rapid 2 (Magstim Co., Gales, Reino Unido) conectado a bobinas de figura 8 de 70 mm se utilizó para realizar el protocolo ETBi modificado que consistía en un estallido de 3 pulsos a 20 Hz cada 200 ms durante 2s (1 tren) con trenes que se repiten cada 10 segundos para un total de 190 segundos (600 pulsos), sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPFDL), utilizando una intensidad del 80% en reposo del motor. Realizamos este protocolo una vez al día durante 6 días con un día de descanso para completar un total de 24 sesiones.

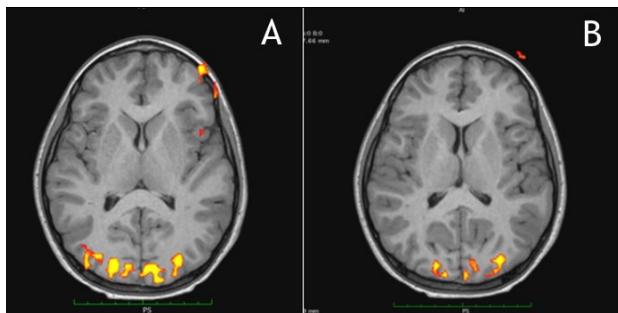
De manera interesante, utilizamos este paradigma debido a la falta de disponibilidad del estimulador iTBS apropiado (Magstim Super Rapid 2 Plus 1)

Resultados

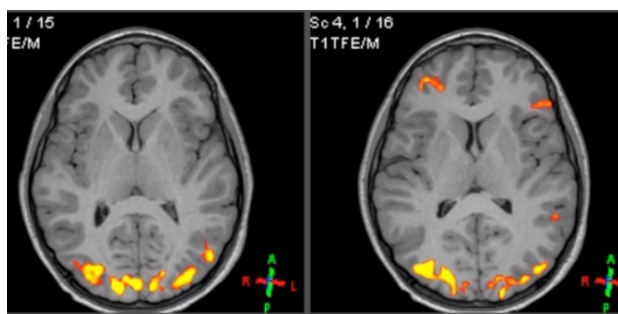
El protocolo fue cumplido a cabalidad sin transgresiones y durante su implementación no se presentaron eventos adversos importantes únicamente se reportó sensación de cosquilleo en piel cabelluda en el área estimulada.

La IRM y la IRMf sin contraste (con un paradigma de percepción emocional) se realizaron antes y después de ETBi. La resonancia magnética no produce alteraciones estructurales en el paciente. Sin embargo, la IRMf basal revela patrones de sobreactivación corticales y subcorticales que implican la primera y segunda circunvoluciones de la corteza cerebral frontal, los lóbulos occipitales, el cíngulo y la corona radiada del lado izquierdo (Figuras 1A y 1B). Después de la ETBi, IRMf revela una disminución evidente en los patrones de activación cortical de la región frontal (Figuras 2A y 2B). El primer ATEC que consideró el puntaje basal y se realizó antes del ETBi, al final de las sesiones, y en el seguimiento de 6 meses, considerado como puntaje de resultado, reveló una mejora del 83% en la sub-escala de comunicación, y 81% mejora en la sub-escala cognitiva, mejora del 72% en la sub-escala de sociabilidad y mejora del 52% al final del seguimiento en comparación con la puntuación basal (Tabla 1; Figura 3). El examen neurológico después de ETBi revela a un niño

cooperativo, con períodos de falta de atención ligera, interacción de la mirada y una mejor interacción general sin episodios de impulsividad o agresividad.



Figuras 1A y 1B. La imagen de resonancia (fMRI) inicial de la región pre-iTBS muestra la sobre activación de la corteza cerebral a nivel cortical y subcortical (en color Amarillo- rojo) a nivel Sc4. /15 y Sc4. /16, T1TFE/M



Figuras 2A y 2B. La imagen de resonancia (fMRI) post-tratamiento de la región pre-iTBS muestra la sobre activación de la corteza cerebral a nivel cortical y subcortical (en color Amarillo- rojo) a nivel Sc4. /15 y Sc4. /16, T1TFE/M

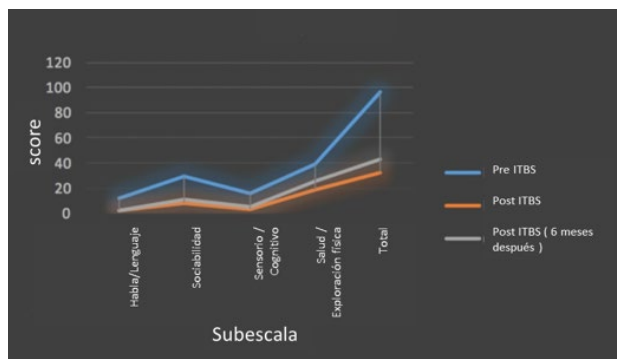


Figura 3. Comparación del Score ATEC donde entre mas bajo sea el score mejor desempeño clínico.

Tabla 1. Puntaje de la prueba ATEC comparando los periodos pre-iTBS, intermediate post-iTBS intermedio, y post-iTBS (6 meses después).

Subclases	Puntaje pre ITBS (basal)	Puntaje post ITBS	Porcentaje de Mejoria comparado con el puntaje basal	Puntaje post ITBS (6 meses después)	Porcentaje de Mejoria comparado con el puntaje basal
Habla / Lenguaje / Comunicación	12	2	83%	2	83%
Sociabilidad	29	8	72%	11	62%
Sensorial / Cognitivo / Conciencia	16	3	81%	5	69%
Salud /Estado Físico / Comportamiento	39	19	51%	25	36%
Total	96	32	66%	43	55%

Discusión

ETBi es una técnica de neuromodulación no invasiva y bien tolerada que requiere menos tiempo de administración, lo que reduce los costos de tratamiento. Además, los resultados del presente estudio mostraron una disminución en el puntaje de tres subescalas específicas (es decir, sub-escala de habla, lenguaje y comunicación, sub-escala de conciencia sensorial-cognitiva y sub-escala de sociabilidad), que presumiblemente ayudó a reducir el puntaje marginalmente por encima de la sub-escala de comportamiento de salud física

Además, determinamos que los efectos clínicos de ETBi persisten durante 6 meses con una variación general del puntaje del 11%. Por el contrario, los resultados de la fMRI revelaron una mejor organización de la actividad funcional del cerebro después de ETBi. En nuestro paciente, la actividad funcional después de ETBi se parecía a la funcionalidad observada en niños sanos que estaban expuestos al mismo paradigma emocional.

Nuestros hallazgos están de acuerdo con los descritos en Pedapati, 2015,⁸ sugiriendo la utilidad de ETBi como un tratamiento no farmacológico para el manejo de TEA. Además, hasta donde sabemos, ningún informe ha presentado una mejoría a largo plazo como la observada en nuestro paciente después de 6 meses de tratamiento.⁹⁻¹³ Como el resultado mencionado en este informe corresponde al resultado de un paciente, los estudios prospectivos a largo plazo con un mayor número de pacientes con TEA podrían ayudar a definir la viabilidad y eficacia de este enfoque al establecer ETBi como una forma alternativa de tratamiento para pacientes con TEA.

Referencias

1. American Psychiatric Association. Autism spectrum disorder. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013. p.50
2. Grzadzinski R, Huerta M, Lord C. DSM-5 and autism spectrum disorders (ASDs): an opportunity for identifying ASD subtypes. Mol Autism. 2013; May 15;4(1):12.

3. Lücke J, von der Malsburg C. Rapid processing and unsupervised learning in a model of the cortical macrocolumn. *Neural Comput.* 2004; 16:501–533.
4. Polšek, D., Jagatic, T., Cepanec, M., Hof, P. R., & Šimić, G. Recent developments in neuropathology of autism spectrum disorders. *Transl Neurosci.* 2011; 2(3): 256–264.
5. Casanova MF, van Kooten IAJ, Switala AE, van Engeland H, Heinsen H, Steinbusch HWM, et al. Mini-columnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol.* 2006; 112:287–303.
6. National Institute for Health and Care Excellence (2014) Autism. NICE Quality standard
7. Centers for Disease Control and Prevention (2017). Autism Spectrum Disorder Treatment. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/treatment.html>
8. Pedapati E, Gilbert DL, Horn PS, Huddleston DA, Laue C, Shahana N, Wu SW: Effect of 30 Hz theta burst transcranial magnetic stimulation on the primary motor cortex in children and adolescents. *Front Hum Neurosci.* 2015; 9:91.
9. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos del espectro autista. México: Secretaría de Salud, 2012.
10. Oberman, L. M., Rotenberg, A., & Pascual-Leone, A. Use of Transcranial Magnetic Stimulation in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2015; 45(2), 524–536.
11. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC, Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 2005; 45:201–206
12. Bakker N., Shahab S., Giacobbe P., Blumberger D.M., Daskalakis Z.J., Kennedy S.H., Downar J: rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: Safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation. *Brain Stimul.* 2015 Mar-Apr;8(2):208-15.
13. Krishnan C, Santos L, Peterson MD, Ehinger M. Safety of Noninvasive Brain Stimulation in Children and Adolescents. *Brain stimulation.* 2015;8(1):76-87.
14. Gamboa OL, Antal A, Moliadze V, Paulus W. Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Experimental Brain Research.* 2010; Jul; 204(2):181-187.

Agenesia de la Arteria Carótida Interna: Presentación de dos Casos y Revisión de la Literatura.

Agnesis Of The Internal Carotid Artery: Presentation Of Two Cases And Review Of The Literature.

Fernando Flores-Silva, Erwin Chiquete-Anaya, Carlos Cantú-Brito, Patricio Córdova-López.

Resumen

Introducción: Se presentan dos casos de pacientes con agenesia de arteria carótida interna izquierda, el primer caso con síntomas de glaucoma de ángulo abierto y catarata ipsilateral y el segundo caso de una paciente con cefalea tensional, así como una revisión de la literatura debido a la baja frecuencia de esta anomalía del desarrollo. **Casos clínicos:** Caso 1: Se trata de mujer de 66 años con trastornos visuales asociados a catarata y glaucoma en quien por sospecha de fistula carotídea cavernosa se documentó una agenesia de carótida interna izquierda, con colateralidad a través del sistema posterior; Caso 2: paciente de 58 años de edad con cefalea tensional la cual se realizó una IRM donde se documenta la agenesia de la arteria carótida izquierda, segmentos del C3 al C7. **Conclusión:** Las anomalías en el desarrollo del sistema carotídeo ocurren tempranamente en la embriogénesis. En relación al momento en que ocurre la alteración se han descrito diferentes patrones circulatorios. Es posible que la presencia de circulación colateral sea la razón de que la mayoría de los casos sean reportados asintomáticos desde el punto de vista neurológico vascular. A pesar de ser una entidad rara, se debe conocer para poder diferenciarla de otras afecciones y vigilar la aparición de complicaciones asociadas.

Palabras clave: agenesia, carótida.

Abstract

Introduction: Two cases of patients with left internal carotid artery agenesia are presented, the first case with symptoms of open angle glaucoma and ipsilateral cataract and the second case of a patient with tension headache, as well as a review of the literature due to the low frequency of this development anomaly. **Clinical cases:** case 1, A 66-year-old woman with visual disorders associated with cataract and glaucoma in whom, due to suspicion of a carotid fistula, a left internal carotid agenesia was documented, with collaterality through the posterior system, case 2, patient A 58-year-old man with tension headache underwent an MRI where the agenesia of the left carotid artery, segments from C3 to C7, was documented. **Conclusion:** Abnormalities in the development of the carotid system occur early in embryogenesis. In relation to the moment in which the alteration occurs, different circulatory patterns have been described. It is possible that the presence of collateral circulation is the reason that the majority of cases are reported asymptomatic from the vascular neurological point of view. Despite being a rare entity, it must be known in order to differentiate it from other conditions and monitor the appearance of associated complications.

Keywords: agenesia, carotid, left.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 1, 2019

Introducción

La disgenesia de la arteria carótida interna (ACI) es una anomalía rara del desarrollo vascular con una incidencia menor a 0.01% en la población general. Su presentación más común es unilateral con un predominio 3 veces mayor por el lado izquierdo! Se presentan dos casos de agenesia de arteria carótida izquierda en dos pacientes con diferentes escenarios, una con síntomas de glaucoma de ángulo abierto y catarata ipsilateral y otra en la que el síntoma neurológico fue cefalea tensional, así como una revisión de la literatura sobre esta entidad.

Caso clínico 1

Se trata de una mujer de 66 años de edad con antecedente de hipertensión arterial, vista inicialmente en consulta de oftalmología de otra institución por síntomas de 8 meses de evolución caracterizados por dolor en ojo izquierdo con irradiación a región occipital, de intensidad 9/10, el cual llegaba a despertarla por las noches, diplopía, epifora y sensación de cuerpo extraño ipsilaterales. Es diagnosticada con catarata y glaucoma de ángulo abierto en ojo izquierdo. Se sospechó de fistula carotídeo-cavernosa por lo que es referida a nuestro instituto para su abordaje.

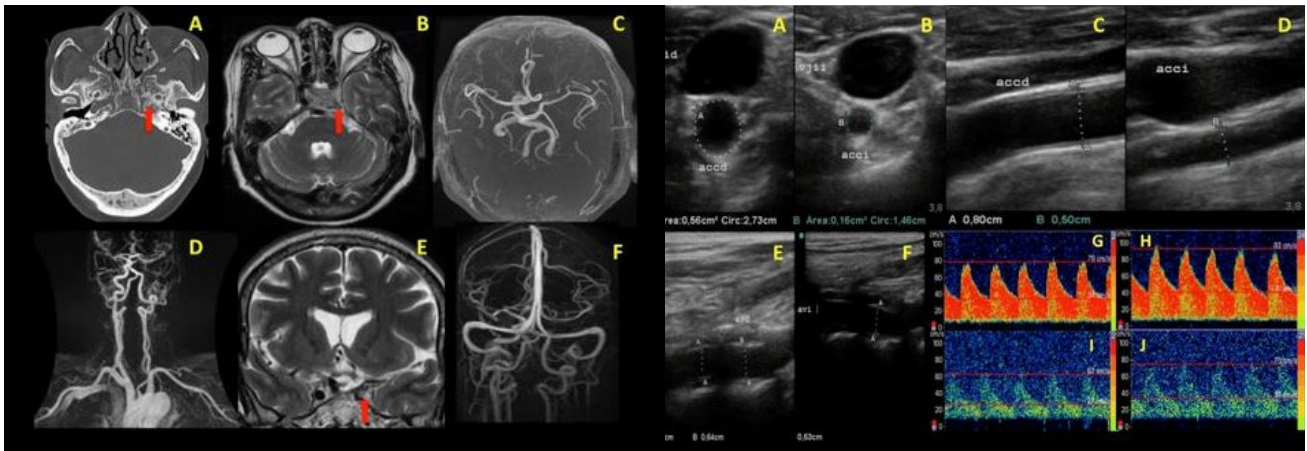


Figura 1a. Estudios de Neuroimagen. A) TAC de cráneo ventana ósea con ausencia de canal carotideo izquierdo (flecha), B y E) IRM T2 axial y coronal muestra ausencia de señal de la ACII (flechas), C y D) AngioIRM que muestra ausencia de la ACII desde nivel cervical y F) AngioIRM venosa sin alteraciones del drenaje.

Figura 1b. Estudios neurosonológicos. A y B) Dúplex carotideo corte transversal con disminución de las dimensiones de la ACCI, C y D) Dúplex carotideo corte longitudinal con disminución del diámetro en la ACCI, E y F) Dúplex de arterias vertebrales corte longitudinal con diámetros similares pero ambas mayores que la ACCI como flujo compensador, G y H) Vasorreactividad cerebral por Doppler transcaneal en ACMD con prueba de apnea e I y J) Vasorreactividad en ACMI pero ventana acústica difícil.

Fue valorada por cirugía vascular y neurología, en el examen físico se encontró: talla 1.45 m, peso 55 kg. AV: OD: 20/40, OI: 20/200, CV: OD: 20/25, OI: 20/200, FO: excavación OD: 0.4 OI: 0.5, hiperemia conjuntival y epífora izquierdas, diplopía horizontal a la mirada extrema superior izquierda. No se encontró afectación de otros nervios craneales ni de vías largas. No se auscultaron soplos. Se solicitaron estudios de imagen cerebral por la sospecha de fistula carotideo-cavernosa y por cefalea asociada a síntomas neurológicos. No se encontraron anomalías en las pruebas de laboratorio generales. La resonancia magnética (IRM) de órbitas se reportó sin alteraciones, la IRM de cráneo documentó la ausencia de señal de carótida interna izquierda por lo cual se realizaron tomografía simple de cráneo y evaluación neurosonológica (Figura 1a).

En la evaluación neurosonológica de vasos de cuello se encontró disminución del calibre de la arteria carótida común izquierda (ACCI) en comparación con la derecha, con ausencia de carótida interna izquierda desde su origen. Es notable el incremento de pulsatilidad resultante en la ACCI. El flujo compensatorio es a través del sistema posterior con arterias vertebrales de gran tamaño. Ambas arterias oftálmicas tienen un patrón anterógrado y la vasorreactividad de ambas cerebrales medias fue similar en ambos lados, aunque por debajo de valores esperados (0.63 derecha vs 0.73% izquierda) (Figura 1b).

Durante su evolución ha recibido tratamiento a base de AINES, inhibidor de la bomba de protones, IECA y antiglaucomatosos, mantiene cefalea residual y diplopía horizontal a la mirada extrema superior izquierda, así como disminución de la agudeza visual.

Caso clínico 2

Paciente de 58 años de edad, con antecedente de tabaquismo y sobrepeso referida a consulta por cuadro de tres años de evolución de episodios esporádicos de cefalea holocraneal, de intensidad leve, de tres horas de duración, sin síntomas acompañantes que cede con analgésicos, pero que en los dos últimos eventos presentó náusea y vómito, motivos por el cual se realizó un estudio de imagen (IRM).

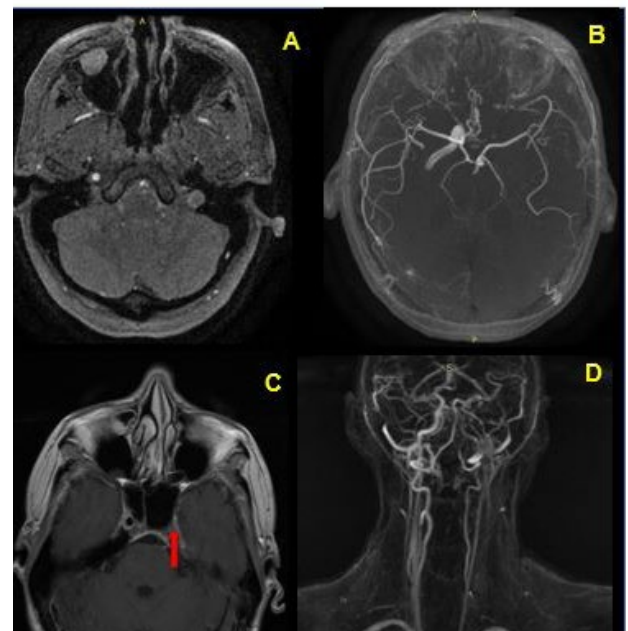


Figura 2. Estudios de Neuroimagen, imagen por resonancia magnética. A) secuencia T2 donde se observa ausencia de la ACCI, B) 3D TOF donde se observa que la ACMI se origina desde circulación posterior. C) axial de secuencia con gadolinio donde se observa ausencia de ACII (flechas), D) AngioIRM que muestra ausencia de la ACII desde nivel cervical.

La valoración por parte de Neurología realizó el examen físico donde se encontró: talla 1.60 m, peso 53 kg. AV: OD: 20/20, OI: 20/30, CV: OD: 20/20, OI: 20/20, FO: excavación OD 0.5 OI 0.5. No se encontró afectación de nervios craneales ni de vías largas. No se auscultaron soplos. Se solicitaron estudios de imagen cerebral por la adición de náusea y vómito en los episodios de cefalea. No se encontraron anomalías en las pruebas de laboratorio generales. La resonancia magnética (IRM) de cráneo documentó la ausencia de señal de carótida interna izquierda e hipoplasia de la arteria carótida común de ese mismo lado (Figura 2).

Durante su evolución ha recibido tratamiento a base de AINES para la cefalea, se inició terapia psicológica para eliminar el consumo de tabaco e interconsulta a Nutrición para control de peso, mantiene cefalea residual episódica.

Discusión

La disgenesia de la arteria carótida interna incluye la agenesia, aplasia e hipoplasia. La agenesia se refiere a la ausencia tanto de la ACI como de su canal óseo en la base del cráneo, la aplasia es la ausencia de la ACI con presencia de canal óseo y la hipoplasia es un desarrollo incompleto de la arteria.²

La embriogénesis de la ACI comienza a los 24 días de vida intrauterina (estadio fetal de 3 mm) a partir del tercer arco aórtico y la aorta dorsal, que formarán la porción proximal y los segmentos terminales respectivamente. El desarrollo del canal carotídeo óseo inicia durante las quinta semana y sexta semana junto con la formación de la base del cráneo y depende de la presencia de la ACI en formación.^{1,3} A los 40 días de vida intrauterina la ACI está completamente formada. El momento en el que ocurra el insulto, así como el tipo de alteración, determinará el patrón de circulación colateral que suplirá la función de la ACI ausente.⁴

La agenesia de la ACI se diagnostica predominantemente en adultos siendo excepcional su reporte en la edad pediátrica, por lo general cursa asintomática gracias al desarrollo de vasos colaterales, su diagnóstico se establece de manera incidental y se diagnostica debido a sospecha de insuficiencia cerebrovascular, compresión por vasos colaterales, aneurismas cerebrales asociados.^{5,6} Los reportes de casos han descrito el contexto clínico con la presencia de cefalea, visión borrosa, síndrome de Horner, pérdida de audición, agenesia del cuerpo caloso, coartación de aorta, anomalías del eje hipotálamo-hipofisario, ataque isquémico transitorio, infarto cerebral y hemorragia subaracnoidea aneurismática.⁷⁻¹³ En el caso de nuestra paciente se consideró asintomática con respecto a la agenesia y que los síntomas visuales pueden ser explicados por la catarata y glaucoma que padece.

El diagnóstico se realiza con estudios angiográficos (angioIRM, angioTAC y angiografía convencional)

donde se demuestra la ausencia de la ACI. Para diferenciar aplasia de agenesia se necesita una tomografía de cráneo de alta resolución que demuestre la presencia o ausencia del canal óseo carotídeo. Aunque poco utilizado se puede realizar doppler de carótidas como estudio inicial para descartar oclusión arterial.^{14,15} Lie describió 6 patrones de circulación colateral asociadas a la disgenesia de ACI (Figura 3).¹⁶ El presente caso corresponde al patrón tipo A o fetal de Lie.

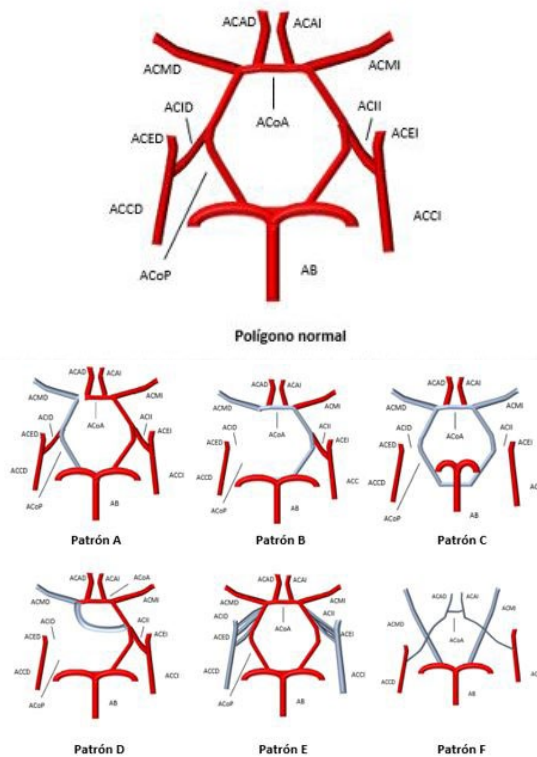


Figura 3. Clasificación de los patrones de disgenesia carotídea (adaptado de Lie).

ACAD: arteria cerebral anterior derecha, **ACAI:** arteria cerebral anterior izquierda, **ACoA:** arteria comunicante anterior, **ACMD:** arteria cerebral media derecha, **ACMI:** arteria cerebral media izquierda, **ACED:** arteria carótida externa derecha, **ACEI:** arteria carótida externa izquierda, **ACII:** arteria carótida interna derecha, **ACII:** arteria carótida interna izquierda, **ACCD:** arteria carótida

Patrón A: ausencia unilateral de la ACI está asociado con la circulación de la ACA ipsilateral a través de la ACoA y la ACM ipsilateral sale desde la circulación posterior a través de un ACP comunicante. **Patrón B:** Flujo colateral, la ACA y ACM se suministran a través de la ACoA. **Patrón C:** agenesia bilateral de la ACI con suministro a la circulación anterior vía carótida vertebrobasilar a través de posterior comunicante. **Patrón D:** agenesia unilateral de las porciones cervicales de la ACI con una comunicación intercavernosa a la carótida ipsilateral de la ACI cavernosa contralateral. **Tipo E:** proporciona flujo colateral a través de anastomosis transcraneales desde el interior ramas maxilares del sistema ACE (llamado rete mirabile). **Patrón E:** ACA diminutas y son suministrados por las ACI hipoplásicas bilaterales y las ACM son suministrados por comunicante posterior.

Conclusión

El reconocimiento de esta anomalía es importante debido a que estos pacientes tienen más riesgo de hemorragia subaracnoidea por la mayor presencia de aneurismas respecto a la población general (24-34 vs 2-4%),¹⁷ así mismo, en algunos casos ambos hemisferios cerebrales pudieran depender de una sola arteria carótida ateromatosa donde la realización de endarterectomía carotídea temprana pudiera prevenir complicaciones.

Referencias

1. Campello-Morer I, Giménez-Muñoz A, Guelbenzu S, Pérez-Trullén JM. Agenesia de la arteria carótida interna en un paciente con patología vascular, epilepsia y amnesia global transitoria. *Rev Neurol* 2011; 53: 508-10.
2. Lee EJ, Chang HW, Ha EY, Kim SH, Kim MJ, Yi HA, Lee SK, Kim SJ. Acute infarction in a patient with agenesis of the internal carotid artery and transcavernous anastomosis. *J Clin Neurosci* 2012;19(4):597-9.
3. Dinc H, Alioglu Z, Erdo H, Ahmetoglu A. Agenesis of the Internal Carotid Artery Associated with Aortic Arch Anomaly in a Patient with Congenital Horner's Syndrome *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:929-31.
4. Lasjaunias P, Santoyo-Vazquez A. Segmental agenesis of the internal carotid artery: angiographic aspects with embryological discussion. *Anat Clin* 1984;6:133-41.
5. Wang PJ, Liu HM, Young C, Lin M, Shen Y. Agenesis of internal carotid artery associated with symptomatic partial epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 1337-41.
6. Álvarez-Uría Tejero MJ, Sáiz-Ayala A, Fernández-Rey C, Santamarta-Liébana E. Agenesia unilateral de arteria carótida interna. *Angiología* 2009; 61: 213-7.
7. Khan A, Baheerathan A, Hussain N, Gosalakkal J. Agenesis of the Internal Carotid Artery Associated With Ipsilateral Horner Syndrome in a Child. *Pediatric Neurology* 2012; 47:68-70.
8. Dinc H, Alioglu H, Erdo H, Ahmetoglu A. Agenesis of the Internal Carotid Artery Associated with Aortic Arch Anomaly in a Patient with Congenital Horner's Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:929-31.
9. Fitzgerald R, Zuccoli G. Agenesis of the internal carotid artery: associated malformations including a high rate of aortic and cardiac malformations. *Pediatr Radiol* 2012 42:1333-8.
10. Savasta S, Merli P, Introzzi F, Strocchio L, Lanati G, Incorpora G, Della Mina E, Simoncelli A, Zuffardi O, Larizza D. Agenesis of Internal Carotid Artery and Hypopituitarism: Case Report and Review of Literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3414-20.
11. Moon WJ, Porto L, Lanfermann H, Weis R, Zanella FE. Agenesis of internal carotid artery associated with congenital anterior hypopituitarism. *Neuroradiology* 2002; 44 : 138-42.
12. Bavsefer A, Akay KM, Tasar M, Izci Y. Congenital absence of internal carotid artery associated with hypogonadotropic hypogonadism – a case report. *Vasc Endovascular Surg* 2002;36: 457-60.
13. Zink WE, Komotar RJ, Meyers PM. Internal carotid aplasia/hypoplasia and intracranial saccular aneurysms: series of three new cases and systematic review of the literature. *J Neuroimaging* 2007; 17:141-7.
14. Russell B, Midkiff, Mayola W, Boykin, David R, McFarland, and John A. Bauman. Agenesis of the Internal Carotid Artery with Intercavernous Anastomosis. *AJNR* 1995;16:1356-9.
15. Scherle-Matamoros CE, Pérez-Nellar J, Roselló-Silva H, Rodríguez-Carballosa O, Hierro-García D. Hipoplasia-agenesia de la arteria carótida interna. *Revista Ecuatoriana de Neurología* 2007; 16:222-4.
16. Lie TA. Congenital anomalies of the carotid arteries. *Excerpta Medica, Amsterdam*, 1968; 44-9.
17. Zink WE, Komotar RJ, Meyers PM. Internal carotid aplasia/hypoplasia and intracranial saccular aneurysms: series of three new cases and systematic review of the literature. *J Neuroimaging* 2007; 17:141-7.

Meningioma Intraventricular.

Intraventricular Meningioma.

José Miranda-Medina¹, Mateo Barba Cavigiolo¹, Alonso Soto^{1,2}, José Miranda-Mesías^{3,4}

Resumen

El meningioma intraventricular es una patología infrecuente. Se presenta el caso de una paciente de 20 años que presentó episodios de cefalea, náuseas, vómitos y alteraciones de la marcha. El diagnóstico se hizo mediante resonancia magnética nuclear e histopatología. El abordaje quirúrgico fue convencional directo transcortical parietal derecho en la proyección del trigono ventricular. Se realizó la intervención sin complicaciones y no se evidenciaron secuelas luego del tratamiento.

Palabras clave: meningioma, intraventricular, tumor

Abstract

Intraventricular meningioma is an infrequent disorder. We report a case of a 20 years old woman with a clinical picture of headache, nausea, vomiting and gait disorder. Intraventricular meningioma was diagnosed with magnetic resonance and histopathology. A transcortical right parietal surgical approach was performed through ventricular trigone. The procedure was done without complications or sequelae.

Keywords: meningioma, intraventricular, tumor

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 1, 2019

Introducción

Los meningiomas son los tumores cerebrales primarios más comunes (aproximadamente un tercio de todos los tumores cerebrales y espinales primarios).¹ Estos son tumores generalmente benignos que tienen una ubicación extraaxial y que nacen de cualquier lugar de la duramadre, más comúnmente dentro del cráneo. Otras localizaciones son la hoz del cerebro, la tienda del cerebelo, los senos venosos, encima de la lámina cribiforme, el tubérculo selar y por el lugar de salida de los nervios craneales en la base del cráneo. Es raro encontrar un meningioma localizado en el área intraventricular.^{2,3}

La presentación clínica de los meningiomas es muy variada y depende del sitio en el cual el tumor esté localizado. Entre los síntomas principales podemos encontrar las convulsiones y los hallazgos focales como alteraciones en la visión, pérdida de la audición y el olfato, cambios en el estado mental, debilidad en las extremidades o hidrocefalia obstructiva.⁴ El diagnóstico se realiza por imágenes como la tomografía computada de cerebro y la resonancia magnética. Los hallazgos histopatológicos establecerán el diagnóstico definitivo. Se presenta el caso de una mujer de 20 años con un meningioma intraventricular.

Caso clínico

Mujer de 20 años, procedente de Huaraz, Perú sin antecedentes de importancia quien acudió a consulta externa debido a que había presentado episodios de cefalea holocraneal crónica de moderada a severa intensidad, acompañado de mareos y náuseas. Los síntomas iniciaron dos años atrás y progresaron. Además, refirió inestabilidad en la marcha. Los puntajes en la escala de rendimiento de Karnofsky fueron de 100. No se encontraron signos de focalización, las pupilas estaban normoreactivas y el examen de fondo de ojo fue normal. No presentaba signos meníngeos. Presentó marcha atáxica sensorial. Escala Glasgow 15/15. Recibió tratamiento para la cefalea con analgésicos sin respuesta.

Exámenes Auxiliares

Hematócrito: 34%; glicemia: 116mg/dL; tiempo de sangría: 1 minuto; tiempo de coagulación: 6 minutos; eritrosedimentación 15 mm/h. En la resonancia magnética nuclear (RMN) de encéfalo se evidenció en los cortes axiales en tiempo de relajación 1 (T1) una imagen redondeada, de aproximadamente 3 cm de diámetro e hipointensa delimitada, aparentemente dependiente del plexo coroideo del ventrículo lateral derecho (Figura 1).

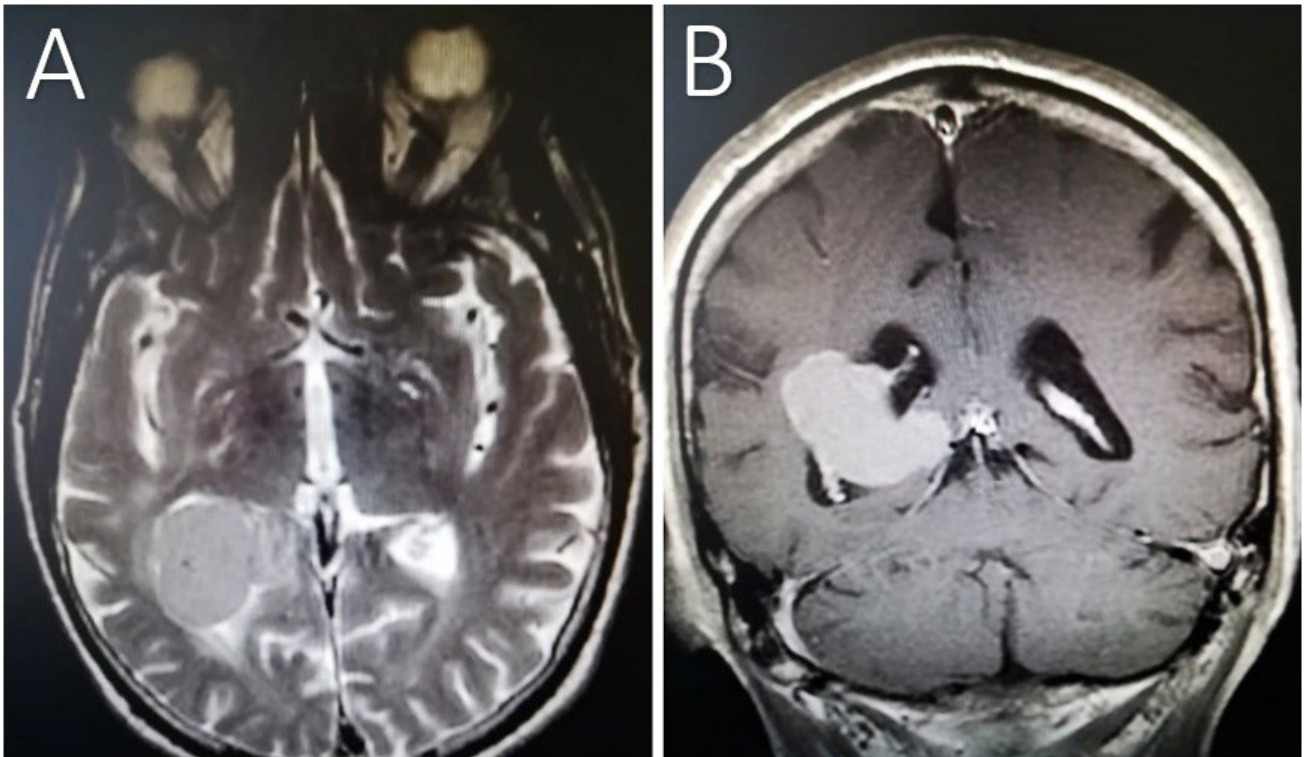


Figura 1. A) RMN T1 sin contraste corte axial. B) RMN T1 con contraste, corte coronal.

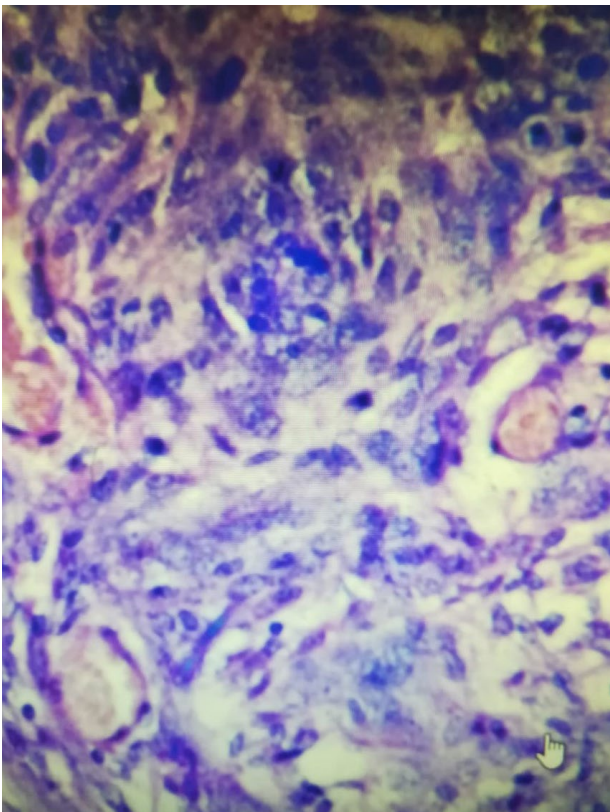


Figura 2. Meningioma atípico.

El abordaje quirúrgico fue convencional directo transcortical parietal derecho en la proyección del trigono ventricular. Se procedió con la durotomía en forma de “Y” Corticotomía de 3 cm en la proyección del trigono ventricular derecho. Se evacuó el líquido cefalorraquídeo. Se observaba una masa de 3 cm de color rojizo. Se procede electrocoagular y se realiza una resección intratumoral para poder visualizar la mayor parte de la cápsula. Se decoló hasta lograr su resección en bloque. La paciente no presento complicaciones postoperatorias.

El estudio anatomopatológico mostró a la macroscopía un fragmento de tejido pardo blanquecino, irregular, de consistencia blanda, que mide 4 x 2 x 1.3 cm. Al corte blanquecino con área hemorrágica. Los hallazgos de microscopía fueron consistentes con meningioma transicional. (Figura 2). El diagnóstico morfológico evidenció Meningioma Atípico grado 2. Sus características de mitosis fueron: 6/10 CAP. El componente de células pequeñas se encontró presente. Inmunohistoquímica: Receptor de progesterona (positivo focal), EMA (positivo), PGAF (negativo), Ki67 (5%).

La evolución fue favorable con resolución de la sintomatología. La RMN de control al año de la intervención (Figura 3) no mostró recidiva de la lesión.

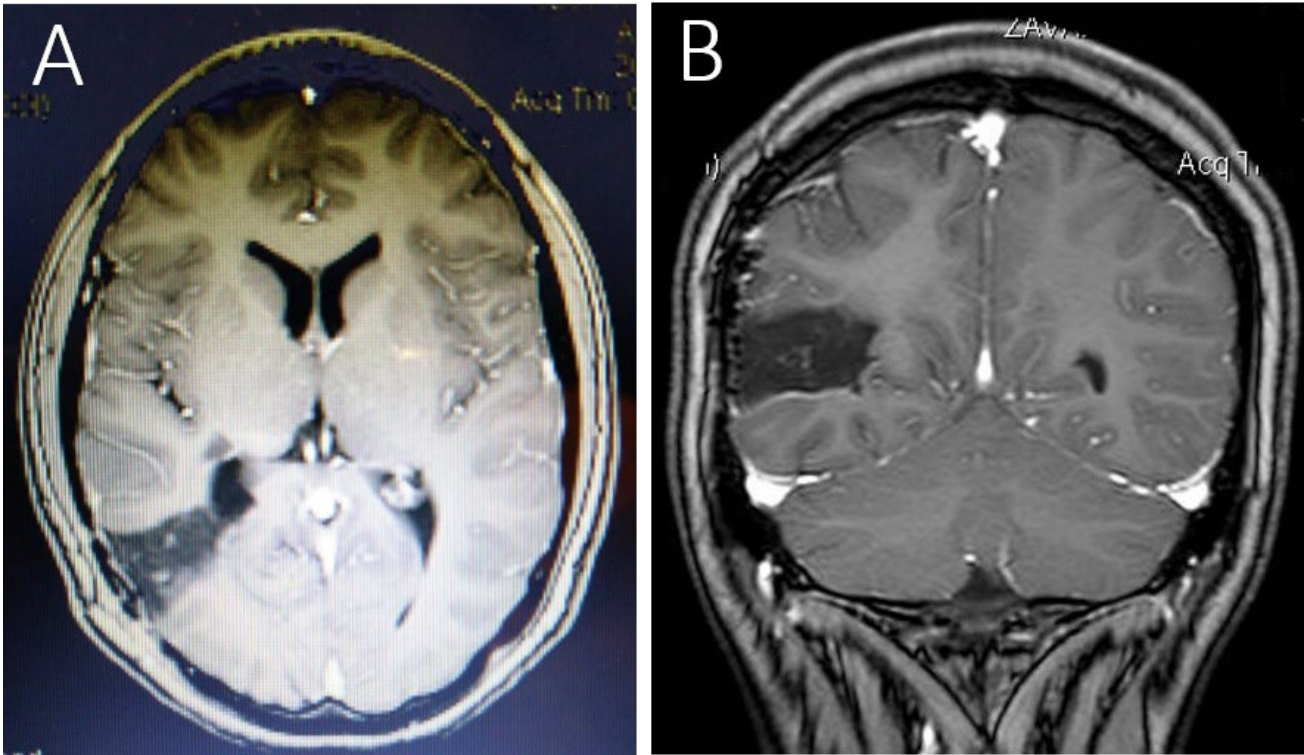


Figura 3. A) RMN T1 sin contraste corte axial. B) RMN T1 con contraste, corte coronal.

Discusión

El meningioma intraventricular (MIV) es una patología infrecuente que solo representa el 0,5-3% de los meningiomas intracerebrales.^{4,5} Estos se presentan mayormente en el ventrículo lateral (80%), seguido por el tercer ventrículo (15%) y por último, en el cuarto ventrículo (5%).⁶ Esta neoplasia se caracteriza con síntomas relacionados a una presión intracraneal elevada. La cefalea crónica de gran intensidad asociado con náuseas y vómitos y las alteraciones en la marcha pueden deberse a una obstrucción intermitente del LCR. En este caso, la paciente presentó ataxia progresiva; sin embargo, no es una manifestación habitual en el momento del diagnóstico (6%).⁷ Además, se pueden evidenciar cambios cognitivos progresivos y/o alteración de la memoria a corto plazo. En personas jóvenes, como en el presente caso, puede generar una disminución en el rendimiento académico. Si la enfermedad progresa pueden presentar convulsiones, alteraciones del campo visual, trastornos sensoriales y motores, probablemente debido al efecto de masa del tumor. No existe algún síndrome clínico patognomónico que permita una alta sospecha del diagnóstico.

Dentro del diagnóstico diferencial, hay que distinguir el meningioma intraventricular de otras lesiones

intraventriculares. Entre ellas se encuentran los gliomas como el astrocitoma, el astrocitoma de células gigantes y el subependimoma. Entre otros diagnósticos podemos encontrar el ependimoma, el papiloma de plexos coroides, los teratomas, la cisticercosis y las metástasis.⁸

Con la RMN y la TAC, los cirujanos tienen herramientas no invasivas para diagnosticar tumores intraventriculares con facilidad. Dependiendo de las características neurorradiológicas en combinación con la ubicación y la distribución por edades, se puede realizar un alto porcentaje de diagnósticos radiológicos de MIV excluyendo el carcinoma/papiloma, el ependimoma, el glioma o el neurocitoma central del plexo coroideo.⁹

El abordaje es por lo general quirúrgico. El principal objetivo del procedimiento es realizar una resección quirúrgica completa del tumor para proporcionar curación eficaz sin consecuencias negativas postoperatorias. La cirugía implica un desafío, ya que habitualmente estas neoplasias suelen ser muy grandes, y situadas colindando con los ganglios basales, junto a estructuras vasculares importantes. Por otro lado, la radiocirugía es una forma efectiva de tratamiento con tasas de control que van del 85% al 98%. Sin embargo, esto solo es apropiado para tumores con un límite de tamaño de 1,5 a 2 cm en comparación

con 3 cm en otras partes del cerebro.¹⁰ Un inconveniente de la radiocirugía es la toxicidad subependimaria. Además, la hidrocefalia local puede ocurrir unos meses después.¹¹ Debido a que los tumores suelen ser grandes, su extirpación suele ir seguida del desarrollo de higromas subdurales ipsilaterales, que pueden necesitar drenaje o derivación. No se conocen los resultados de la escisión completa y las excisiones subtotaes se asocian con un peor pronóstico.¹²

Conclusión

El diagnóstico de los meningiomas intraventriculares se basa en la presentación clínica y las características imagenológicas. Los meningiomas se desarrollan lentamente hasta alcanzar un gran tamaño antes de que se manifiesten los síntomas. Generalmente son tumores curables quirúrgicamente. A pesar de que son infrecuentes, representan un diagnóstico diferencial importante de las masas intraventriculares. Las imágenes de RMN o TAC permiten plantear un diagnóstico en la mayoría de los casos.

Referencias

1. Wiemels, J., Wensch, M., & Claus, E.B. Epidemiology and etiology of meningioma. *Journal of neuro-oncology*. 2010; 99(3): 307-314.
2. Whittle, I. R., Smith, C., Navoo, P., & Collie, D. Meningiomas. *The Lancet*. 2004; 363(9420): 1535-1543.
3. Casares, J., Pardo, G., Ochoa, S., Fernández, D., & Varela, A. Meningioma ventricular presentación infrecuente y revisión de la literatura. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*. 2011; 49(4): 361-366.
4. Lyngdoh, B. T., Giri, P. J., Behari, S., Banerji, D., Chhabra, D. K., & Jain, V. K. Intraventricular meningiomas: a surgical challenge. *Journal of clinical neuroscience*. 2007; 14(5): 442-448.
5. Ødegaard, K. M., Helseth, E., & Meling, T. R. Intraventricular meningiomas: a consecutive series of 22 patients and literature review. *Neurosurgical review*; 2007, 36(1): 57-64.
6. El Kettani, N. E. C., Melhaoui, A., El Hassani, M. R., El Khamlichi, A., & Jiddane, M. A rare localization of meningioma: Meningioma of the foramen of Monro. *Neurochirurgie*. 2012; 58(5): 314-316.
7. McDermott, M. W. Intraventricular meningiomas. *Neurosurgery Clinics*. 2003; 14(4): 559-569.
8. Shogan, P., Banks, K. P., & Brown, S. AJR teaching file: Intraventricular mass. *American Journal of Roentgenology*. 2007; 189: 55-57.
9. Majos C, Cucurella G, Aguilera C, Coll S, Pons LC Intraventricular meningiomas: MR imaging and MR spectroscopic findings in two cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999; 20: 882– 885
10. Liu M, Wei Y, Liu Y, Zhu S, Li X: Intraventricular meningiomas: a report of 25 cases. *Neurosurg Rev*. 2006; 29: 36–40.
11. Pollock BE, Stafford SL, Utter A. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpsons grade I resection for patients with small-to-medium-sized meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55:1000–5.
12. McDermott MW. Intraventricular meningiomas. *Neurosurg Clin North Am*. 2003; 14: 559–69.

Temblor Mentoniano: Reporte de un Caso Aislado.

Chin Tremor: Report of an Isolated Case.

Judith Abigail Moreira-Silva,¹ Beatriz Augusta Narvaez-Castillo,¹ Ariel Osmani Gomez-Garcia²

Resumen

El temblor mentoniano o genioespasmo es un desorden del movimiento de carácter involuntario, rítmico, hereditario autosómico dominante, exacerbado por situaciones de estrés o emocionales. Registrado por primera vez en 1894, en Italia. Se reporta una niña de 4 años de edad con temblor mentoniano desde el año de edad, sin precedente de herencia, con respuesta exitosa al uso de Toxina Botulínica.

Palabras clave: Mentón, Temblor, genioespasmo

Abstract

Chin tremor or geniospasm is an involuntary, rhythmic, autosomal dominant hereditary movement disorder, triggered by stress or emotional situations. Registered for the first time in 1894, in Italy. We report a 4-year-old girl with mental tremor from one year of age, with no previous inheritance, with a successful response to the use of Botulinum Toxin.

Keywords: Chin, Tremor, Geniospasm

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 1, 2019

Introducción

El temblor mentoniano (TM) o genioespasmo es un desorden del movimiento de carácter involuntario, rítmico hereditario autosómico dominante que afecta los músculos mentonianos y puede comprometer a los músculos orbiculares del labio, exacerbado en situaciones de stress,¹ descrito por primera vez por Besenval von Ludwig en 1805² sin embargo su registro en la literatura médica fue en 1894 por Massaro en Italia.³

Diversos estudios mencionan familias que presentan este trastorno en diferentes países alrededor del mundo, Europa, India, Corea, Norteamérica y en Perú.^{4,5,6,7} El presente reporte presenta un caso aislado con respuesta exitosa al uso de toxina botulínica.

Reporte de Caso Clínico

Paciente femenina de 4 años de edad, mestiza, sin antecedentes prenatales o natales de importancia, con antecedente de displasia de caderas, sin antecedentes patológicos familiares, presenta movimiento involuntario tipo tremórico, rítmico en mentón desde el año de edad que desaparece al hablar y disminuye al realizar el gesto antagonista de morderse el labio y se incrementa en

situaciones de stress (llanto, alegría). Recibió por parte de pediatría ácido valproico, oxcarbazepina sin mejoría. Se evalúa a paciente y se revisa la literatura y al ser un movimiento involuntario se colocan 6UI de toxina botulínica en músculo mentoniano, con remisión del temblor por 3 meses. No se evidencia caída del mentón como efecto secundario. Se coloca toxina botulínica cada 4 meses, con respuesta exitosa. Estudios complementarios realizados: biometría hemática, química sanguínea, función hepática electrolitos, CPK normal, tomografía de cráneo normal, electroencefalograma normal. RMN + espectroscopia de ganglios de la base normal según informe.

Discusión

El temblor es un desorden del movimiento de carácter involuntario, oscilatorio, rítmico que puede afectar cualquier parte del cuerpo, que se presenta predominantemente sobre otros desordenes del movimiento, existen diversas causas.⁸

El TM es una entidad rara definida como un temblor rítmico con una frecuencia de 2 a 11 Hz de amplitud variable, que afecta el mentón y puede afectar el labio inferior,¹ puede

¹Servicio de Neurología, Hospital de las Fuerzas Armadas N°1, Quito

²Servicio de Neuropediatría, Hospital de las Fuerzas Armadas N°1, Quito

Correspondencia:

Judith Abigail Moreira Silva, MD

Servicio de Neurología, Hospital de las Fuerzas Armadas N°1

Noruega E10-40 y 6 de Diciembre, Quito, Ecuador

E-mail: judith_moreira@hotmail.com

durar segundos u horas, desencadenado por situaciones de estrés, emociones; desaparece con el sueño.^{1,2,3}

El genioespasmo puede aparecer al nacer o semanas posteriores y persiste durante la vida haciéndose menos evidente con el paso de los años, en algunos casos desaparece espontáneamente en la quinta década de la vida.^{1,5}

El temblor mentoniano presenta un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia casi completa, el desorden se encuentra en el cromosoma 9q13q-21loci sin embargo, existe pocos casos de transmisión a través de individuos clínicamente no afectados.^{9,13}

El TM es considerado benigno, puede causar incomodidad al paciente y limitar actividades de la vida social del afectado, especialmente en niños quienes son vulnerables a la discriminación por sus compañeros de clases empeorando el cuadro y provocando ansiedad y otras posibles condiciones psicopatológicas.^{6,9,10} Al momento no existe una fisiopatología definida de este padecimiento.

El tratamiento aún no está establecido. Se han ensayado desde luz ultravioleta, corriente farádica, benzodiacepínicos, anticonvulsivantes hasta toxina botulínica obteniéndose con esta última una remisión temporal del cuadro.^{10,11,12}

En el reporte descrito, se trata de un caso aislado que recibió anticonvulsivantes sin una respuesta adecuada, posteriormente se administró toxina botulínica evidenciándose cese del temblor por 3 meses, se realizó nueva aplicación al cuarto mes.

Conclusión

El temblor mentoniano o genioespasmo es un trastorno del movimiento de presentación esporádica, asociado en la mayoría de casos descritos a herencia autosómica dominante aunque existen presentaciones aisladas que pueden deberse a una mutación de novo.

El tratamiento para el temblor mentoniano aún no se ha estandarizado, sin embargo, es la toxina botulínica la mejor opción terapéutica actualmente; al ser segura y efectiva, la única posible desventaja es la administración periódica.

Se considera importante la publicación de casos y la investigación de la fisiopatología de esta patología.

Referencias

1. Micheli F, Dressler D. Toxina Botulínica: Nuevas Indicaciones Terapéutica, 1 ed Ed, Panamericana, 2010
2. Beneseval B: Mémoires de M le Baron de Besenval, Lieutenant Général des Armées du Roi, sous Louis XV et Louis XVI, etc... écrits par lui-même et publié par son Exécuteur Testamentaire etc, tome II. Paris, 1805, pp 20-22
3. Massaro D. Ventisei casi de genioespasmo attraverso cinque generazioni: contributo clinico allo studio dell'eredità fisiopatologica. I Pisani (Palermo) 1894; 1: 47-56.
4. Ehm, G. H., Kim, H.-J., & Jeon, B. S. Hereditary geniospasm in a Korean family. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2015; 21(6), 665–666. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.03.017
5. Jain P, Sharma S, Aneja S. Hereditary chin-trembling. *Indian Pediatr*. 2015 Aug;52(8):720.
6. Danek, A. Geniospasm: Hereditary chin trembling. *Movement Disorders*, 1993; 8(3), 335–338. doi:10.1002/mds.870080314
7. Torres L, Vélez M, Cosentino-Esquerre C. Temblor mentoniano en una familia peruana. *Rev Neurol* 2001;33 (10):958-959 doi: 10.33588/rn.3310.2001134
8. W. Jeffrey Elias, Binit B. Shah. Tremor. *JAMA*. 2014 Mar 5; 311(9): 948–954. doi: 10.1001/jama.2014.1397
9. Jarman PR, Wood NW, Davis MT, Davis PV, Bhatia KP, Marsden CD, et al. Hereditary geniospasm: linkage to chromosome 9q13-q21 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 928-33
10. Bakar M, Zarifoglu M, Bora I, Turan F, Sen C, Ogul E. Treatment of Hereditary Trembling Chin With Botulinum Toxin. *Mov Disord*. 1998 Sep;13(5):845-6. DOI: 10.1002/mds.870130516
11. Gordon K, Cadera W, Hinton G. Successful treatment of hereditary trembling chin with botulinum toxin. *J Child Neurol*. 1993 Apr;8(2):154-6. DOI: 10.1177/088307389300800208.
12. Papapetropoulos, S., & Singer, C. Sporadic geniospasm (chin trembling): Report of a case. *Movement Disorders*, 2007; 22(3), 434–434. doi:10.1002/mds.21239

Hiperlisinemia Como Hallazgo Sugestivo de Acidemia Propiónica. Reporte de Caso.

Hyperlisinemia As A Suggestive Finding Of Propionic Acidemia. Case Report.

Oscar Peñuela-Vásquez,¹ Eugenia Espinosa-García,² Olga Echeverri-Peña,³ Johanna Guevara-Morales³

Resumen

Introducción. La acidemia propiónica (AP) es una acidemia orgánica (AO) con presentación clínica de inicio neonatal o de forma tardía. Causada por deficiencia de la enzima propionil-CoA carboxilasa que ocasiona acumulación de ácido propiónico y metabolitos relacionados con propionil-CoA en los tejidos. Es característica la hiperglicinemia, pero puede presentarse hiperlisinemia. Este trabajo describe un caso clínico de AP de inicio neonatal con desenlace fatal y alteración llamativa de los aminoácidos. **Caso clínico.** Recién nacido (RN) femenina ingresa a unidad neonatal al tercer día de vida por hipoactividad, vómito y letargia. Posterior dificultad respiratoria y realiza paros cardiacos, falleciendo antes de establecer un diagnóstico bioquímico. Paraclínicos iniciales evidenciaron acidosis metabólica, leucopenia, hipoglicemia, posteriormente se documenta hiperglicinemia, hipercistinemia y severa hiperlisinemia. La cromatografía de ácidos orgánicos en orina identificó ácido 3-hidroxi-propionico, metilcitrato y propionilglicina entre otros metabolitos tóxicos, confirmando el diagnóstico. **Conclusiones.** La AP es un error innato del metabolismo autosómico recesivo de baja incidencia. La presencia de acidosis metabólica severa, pancitopenia, hipoglicemia y antecedentes familiares deben alertar sobre este diagnóstico. Adicionalmente, aunque el diagnóstico bioquímico definitivo son los ácidos orgánicos en orina, la presencia de hiperamonemia, hiperglicinemia e hiperlisinemia pueden ser altamente sugestivas de este trastorno.

Palabras clave: Acidemia propiónica. Acidemia orgánica. Inicio neonatal. Hiperglicinemia. Hiperlisinemia. Error innato del metabolismo.

Abstract

Introduction. Propionic acidemia (AP) is an organic acidemia (AO) with clinical presentation of neonatal onset or late. Caused by deficiency of the enzyme propionil-CoA carboxilasa that causes accumulation of propionic acid and metabolites related to propionyl-CoA in tissues. Hyperglycinemia is characteristic, but hyperlysineemia may occur. This work describes a clinical case of AP of neonatal onset with fatal outcome and striking alteration of amino acids. **Clinical case.** Female newborn (RN) admitted in the neonatal unit on the third day of life due to hypoactivity, vomiting and lethargy. Subsequent respiratory distress and cardiac arrest occurred, dying before a biochemical diagnosis was established. Initial paraclinics evidenced metabolic acidosis, leukopenia, hypoglycemia, later documented hyperglycinemia, hypercystinemia and severe hyperlysineemia. The organic acid chromatography in urine identified 3-hydroxy-propionic acid, methyl citrate and propionylglycine among other toxic metabolites, confirming the diagnosis. **Conclusions.** AP is an inborn error of autosomal recessive metabolism of low incidence. The presence of severe metabolic acidosis, pancytopenia, hypoglycemia and family history should alert about this diagnosis. Additionally, although the definitive biochemical diagnosis is organic acids in urine, the presence of hyperammonemia, hyperglycinemia and hyperlysineemia can be highly suggestive of this disorder.

Keywords: Propionic acidemia. Organic acidemia. Neonatal onset. Hyperglycinemia. Hyperlysineemia. Inborn errors of metabolism.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 1, 2019

¹Neurólogo Pediatra. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá

²Neuróloga Pediatra. Profesora titular Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá

³Instituto de Errores innatos del Metabolismo. Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia:

Dr. Oscar Peñuela Vásquez.

Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia

E-mail: oscar david.penuela@gmail.com

Introducción

La AP (OMIM # 606054) es una de las AO más comunes, con una incidencia aproximada de 1 en 100,000 a 150,000 RN! Esta entidad es causada por la deficiencia de propionil-CoA carboxilasa (PCC), enzima mitocondrial que cataliza la conversión de propionil-CoA en metilmalonil-CoA utilizando biotina como cofactor.^{2,3} La enzima está compuesta de 2 subunidades α y β codificadas por sus respectivos genes, PCCA y PCCB sin presentar una clara correlación genotipo-fenotipo.⁴⁻⁶ El bloqueo metabólico da como resultado el acúmulo de ácido propiónico y metabolitos relacionados con propionil-CoA, que pueden detectarse bioquímicamente, constituyendo sellos bioquímicos para el diagnóstico. La acumulación de estos metabolitos afecta el adecuado funcionamiento de otras vías metabólicas como el ciclo de la urea, el metabolismo de la glicina y la gluconeogénesis ocasionando mayor toxicidad y disfunción en el sistema nervioso central y cambios en el metabolismo de los aminoácidos.⁷⁻¹⁰

La AP fue la primera AO descrita en la década de 1960,¹¹ definiendo un defecto generalizado que producía pérdida del grupo amino de ciertos aminoácidos en el músculo, ocasionando hiperamonemia y cetoacidosis, al igual que exceso de glicina en fluidos biológicos, por lo que también se le conoce como hiperglicinemia cetósica.^{4,12}

La AP presenta alta tasa de mortalidad con manifestaciones clínicas heterogéneas.⁶

Las características clínicas del espectro AP varía desde el inicio neonatal hasta la enfermedad de inicio tardío.¹³

1. AP de inicio neonatal es la forma más común (80% de los casos), se caracteriza por presentarse en el RN después de un corto periodo libre de síntomas, alimentación deficiente con rechazo y vómitos, disminución del estado de conciencia, seguida de encefalopatía progresiva de origen inexplicado, precipitados por la ingesta de proteínas y de varios aminoácidos, principalmente leucina. Sin un diagnóstico y manejo rápidos, la sintomatología progresa con letargo, convulsiones o coma que puede causar la muerte. Las alteraciones bioquímicas más frecuentemente asociadas son: acidosis metabólica con anion gap elevado, acidosis láctica, cetonuria, hiperglicinemia, hiperglicinuria, hiperamonemia, citopenias e identificación de 3-hidroxi-propionico, propionilglicina y metilcitrato.^{6,14,15}
2. La AP de inicio tardío intermitente, pueden permanecer asintomáticas y sufrir crisis metabólica bajo estrés catabólico (ej: infecciones, enfermedad, cirugía o ayuno) presentando letargia, ataxia, anorexia, vómitos, retraso del desarrollo y recurrentes estados de coma cetoacidótico. Se acompaña de hiperamonemia, hiperglicinemia y citopenias, en especial neutropenia!¹

3. La presentación tardía crónica progresiva de AP cursa con inicio insidioso con el desarrollo de complicaciones multiorgánicas que incluyen vómitos, intolerancia a proteínas, neuropatía óptica, cardiomiopatía tanto dilatada como hipertrófica y arritmias, nefromegalia,¹⁶⁻¹⁹ osteoporosis, retraso del crecimiento, hipotonía, déficits neurocognitivos, regresión del desarrollo, psicosis, trastornos del movimiento (distonías, o coreoatetosis).^{9,20}

Los progresos realizados en el tratamiento han mejorado la supervivencia de estos pacientes así como la frecuencia de crisis; sin embargo no han evitado el deterioro cognitivo o complicaciones a largo plazo progresivos con insuficiencia de órganos selectivos.^{21,22}

Caso Clínico

La AP presenta alta tasa de mortalidad con manifestaciones clínicas heterogéneas.⁶ Reportamos el caso de una RN femenina, que ingresa a los 7 días de vida, producto de tercera gestación de madre de 29 años, segundo embarazo con actual pareja y antecedente de un hijo fallecido antes de los 3 meses por trastorno metabólico no especificado, otro hijo de 9 años sano de otro padre. G3P3V2M1, refiriendo adecuado control prenatal. Nace a las 38 semanas por parto normal, adecuada adaptación neonatal y egreso hospitalario. Al tercer día de vida presenta hipoactividad, hiporexia y letargo, por lo que es llevado al hospital local, se documentan glicemia de 50 mg/dl e inician líquidos endovenosos. El paciente presenta posterior parada cardíaca de corta duración que requiere reanimación, la cual fue exitosa. Al sexto día de vida presenta deterioro clínico dado por dificultad respiratoria, cianosis, bradicardia por lo que deciden iniciar ventilación mecánica y manejo antibiótico de primera línea, posteriormente se evidencia acidosis metabólica, se inicia bicarbonato de sodio y soporte inotrópico, remitiendo a institución de mayor complejidad, en donde ingresa en condiciones clínicas críticas, bradicárdica, hipoglicemia, requiere reanimación posterior a su ingreso, bolos de cristaloideos endovenosos, bicarbonato, múltiple soporte inotrópico, corrigiendo hipoglicemia. Requiere soporte con ventilación mecánica convencional, posteriormente ventilación mecánica de alta frecuencia, se intenta corregir desequilibrio electrolítico con líquidos endovenosos, sin recibir aporte nutricional por sus condiciones clínicas. La paciente realiza varios paros cardíacos con estado de choque refractario a pesar del manejo, la paciente fallece a los 8 días de vida. La muerte ocurrió antes de que se tuviera el diagnóstico bioquímico.

El reporte de laboratorio informó hemograma: Leucocitos: 2.950 Neutrófilos: 27% Linfocitos: 69% Hemoglobina: 11.2 gr/dl Hematocrito: 33.3% Plaquetas: 108.000. Bilirrubina total 7.01 mg/dl Bilirrubina Indirecta 5.6 mg/

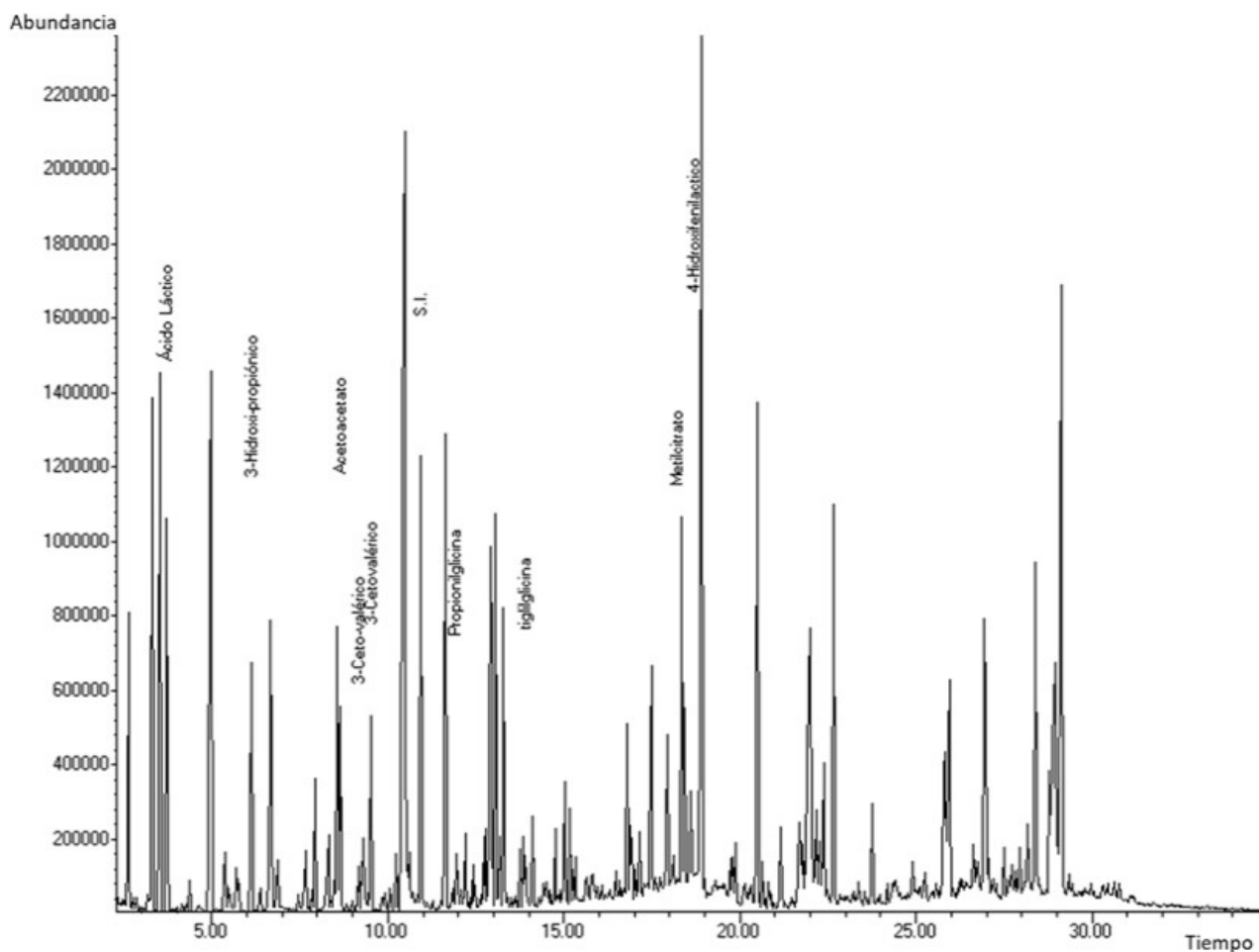


Figura 1. Resultado de cromatografía de ácidos orgánicos en orina.

dl Glicemia 47 mg/dl AST 345. 3 UI/L. ALT: 275. 2 UI/L Proteínas totales: 3.45 gr/L Albumina 2. 46 gr/L Amonio 117.4 $\mu\text{mol/L}$ (VN: 64-107 $\mu\text{mol/L}$). Gases arteriales: PH 7. 26 PCO₂:34 PO₂:33 HCO₃:16. 6 Acidosis metabólica con hipoxemia. Se toman muestras para análisis de ácidos orgánicos en orina y cuantificación de aminoácidos en plasma por cromatografía.

Se identificó leve hiperglicinemia: 1.053 mmol/mol de creatinina (VR: 179-941) y cistinemia: 30 mmol/mol de creatinina (VR: 3-17), asociados a hiperlisinemia severa: 1.471 mmol/mol de creatinina (VR: 16-173) en la cromatografía por HPLC de aminoácidos en plasma (Tabla 1).

La cromatografía de ácidos orgánicos en orina identificó los ácidos: 3-hidroxi-propiónico, metilcitrato, propionilglicina, 2-metil-3-hidroxi-butírico, metilcitrato, 3-hidroxi-butírico, 4 hidroxifenil-láctico, ácido láctico, ácido acético, Ácido glutárico, 2-hidroxiisovalérico, 2-hidroxiisobutírico (Figura 1). La presencia de los tres primeros ácidos orgánicos confirma el diagnóstico de AP.

Discusión

La AP es un error innato del metabolismo, autosómico recesivo que pertenece al grupo llamado acidemias o acidurias orgánicas, caracterizándose por la excreción de ácidos orgánicos en la orina.^{7,15} En su afectación multisistémica es fundamental la identificación temprana, especialmente de la forma neonatal de la AP que se caracteriza por cetoacidosis, rechazo al alimento, letargia, retraso del crecimiento y encefalopatía, para realizar una intervención médica oportuna y reducir su alta tasa de mortalidad.^{13,20,23}

En nuestra paciente se evidencian de forma temprana los síntomas clínicos de rechazo de la alimentación, letargia e hipoactividad, con evidencia en laboratorios de leucopenia y trombocitopenia leve, acidosis metabólica e hipoglicemia, como se describe en la forma de presentación neonatal.

Además, tenía el antecedente del fallecimiento de un hermano en edad lactante menor, que presentó sintomatología similar sin llegarse a establecer el diagnóstico, lo

Tabla 1. Resultado de aminoácidos cuantitativos en plasma por HPLC.

NOMBRE DEL ESTUDIO	VALOR PACIENTE (µmol/L)	VALOR REFERENCIA (µmol/L)
ASPARAGINA	80	32 – 98
ACIDO GLUTAMICO	22	34 – 177
GLUTAMINA	520	204 – 1101
SARCOSINA	0	0 – 145
GLICINA	636	94 – 553
ALANINA	520	161 – 535
CITRULINA	4	1 – 33
ACIDO ALFA AMINOBUTIRICO	26	2 – 51
VALINA	193	84 – 318
CISTINA	10	6 – 43
METIONINA	15	10 – 45
CISTATIONINA	3	0 – 3
ISOLEUCINA	76	21 – 90
LEUCINA	162	58 – 171
LISINA	714	35 – 220
TIROSINA	120	39 – 86
BETALANINA	0	0 – 64
FENILALANINA	19	37 – 62
BETAMINO ISOBUTIRICO	0	0 – 99
HOMOCISTEINA	0	0 – 1
AC. GAMA AMINOBUTIRICO	3	0 – 3
ETANOLAMINA	49	0 – 42
HIDROXILISINA	0	0 – 22
ORNITINA	32	16 – 129
1- METILHISTIDINA	6	2 – 19
HISTIDINA	28	47 – 95
TRIPTOFANO	7	47 – 95
3 -METIL HISTIDINA	20	0 – 4
ANSERINA	0	0 – 11
CARNOSINA	0	0 – 10
ARGININA	5	13 – 128
PROLINA	237	80 – 664
ACIDO ASPÁRTICO	8	0 – 31
TREONINA	61	45 – 194
SERINA	148	73 - 154

que debe alertar al personal médico sobre la posibilidad de estar ante un error innato del metabolismo.

La miocardiopatía y las afectaciones neurológicas se asocian con una alta tasa de morbi-mortalidad y se han atribuido a fallas bioenergéticas y acumulación intracelular de metabolitos tóxicos.²⁴ Como en el presente caso, que a pesar del manejo agudo del desequilibrio ácido base terminó falleciendo.

Las pruebas de ácidos orgánicos en orina en personas que son sintomáticas o aquellas detectadas por el examen de detección en el RN revelan una elevación del

3-hidroxipropionato y presencia de metilcitrato, tigliciglicina y propionilglicina, que establecen el diagnóstico bioquímico como ocurrió en nuestra paciente se reportaron.

La primera alteración observada del metabolismo de los aminoácidos fue la hiperglicinemia, que se detecta en casi todos los pacientes con AP. La hiperlisinemia se sugiere que puede presentarse por la inhibición de la sacaropina deshidrogenasa por el propionil-CoA o sus metabolitos, además asociándose a hiperamonemia.⁷

En el presente caso se destaca la utilidad de identificar cistinemia y sobretodo hiperlisinemia, que aunque se han asociado a la patología, no son un hallazgo común y en muchos casos se desconocen como indicativos de AP. La alteración de estos aminoácidos incrementa la acumulación de productos altamente tóxicos que de por si causa la disfunción de la enzima mitocondrial PCC. Por esta razón, la calidad de vida de los pacientes de AP está profundamente afectada cuando se logra sobrevivir.²¹

El caso presentado constituye un buen ejemplo de lo diversas que pueden ser las consecuencias metabólicas de la deficiencia de la PCC y la posibilidad de encontrar indicios de esta patología tanto en los paraclínicos iniciales, así como en exámenes especializados como los aminoácidos en plasma, los cuales aunque no constituyen el examen confirmatorio, permiten direccionar la sospecha diagnóstica.

Conclusiones

Se describió un caso clínico de inicio neonatal con reporte confirmatorio de ácidos orgánicos en orina para AP y se asoció de hiperglicinemia e hiperlisinemia severa, que colaboró con deterioro multisistémico conllevando a la muerte de la paciente en la primera semana de vida.

A pesar de la baja incidencia de la AP, ésta debe ser un diagnóstico diferencial a tener en cuenta en especial en la edad neonatal cuando se presenta una sintomatología clínica compatible, acidosis metabólica, leucopenia, hipoglicemia sin etiología esclarecida y determinarse las concentraciones de aminoácidos para el tratamiento de la AP, idealmente en condiciones óptimas, en el menor tiempo posible cuando existan factores de riesgo y realizar ajustes en la terapia nutricional reduciendo precursores de propionil-CoA que impactarían en el pronóstico de los pacientes afectados.²⁵⁻²⁷

Conflicto de intereses: Los autores declaramos no tener conflictos de intereses.

Aprobación ética: El presente caso clínico se realizó previa firma de consentimiento informado por parte de los padres de la paciente y avalado por la institución donde recibió atención médica.

Referencias

1. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vicilli D, Sass JO, Valayannopoulos V, Chakrapani A. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):1-36.
2. Collard R, Majtan T, Park I, Kraus JP. Import of TAT-Conjugated Propionyl Coenzyme A Carboxylase Using Models of Propionic Acidemia. *Mol Cell Biol [Internet].* 2018;38(6):e00491-17. Disponible en: <http://mcb.asm.org/lookup/doi/10.1128/MCB.00491-17>
3. Pérez B, Desviat LR, Rodríguez-Pombo P, Clavero S, Navarrete R, Perez-Cerdá C, et al. Propionic acidemia: Identification of twenty-four novel mutations in Europe and North America. *Mol Genet Metab.* 2003;78(1):59-67.
4. Scholl-Bürgi S, Sass JO, Heinz-Erian P, Amann E, Haberlandt E, Albrecht U, et al. Changes in plasma amino acid concentrations with increasing age in patients with propionic acidemia. *Amino Acids.* 2010;38(5):1473-81.
5. Wongkittichote P, Ah Mew N, Chapman KA. Propionyl-CoA carboxylase – A review. *Mol Genet Metab [Internet].* 2017;122(4):145-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yimgme.2017.10.002>
6. Pena L, Franks J, Chapman KA, Gropman A, Ah Mew N, Chakrapani A, et al. Natural history of propionic acidemia. *Mol Genet Metab [Internet].* 2012;105(1):5-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yimgme.2011.09.022>
7. Scholl-Bürgi S, Sass JO, Zschocke J, Karall D. Amino acid metabolism in patients with propionic acidemia. *J Inher Metab Dis.* 2012;35(1):65-70.
8. Vourekas A, Alexiou P, Vrettos N, Maragkakis M, Mourelatos Z, Medicine T. HHS Public Access. 2016;531(7594):390-4.
9. Bâtie CDD La, Barbier V, Valayannopoulos V, Touati G, Maltret A, Brassier A, et al. Acute psychosis in propionic acidemia: 2 case reports. *J Child Neurol.* 2014;29(2):274-9.
10. Testai, F. D., Gorelick PB. Inherited Metabolic Disorders and Stroke Part 2. *Arch Neurol.* 2010;67(2):148-53.
11. Fenton WA, Gravel RA RD. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. 8th edn. New York: McGraw-Hill; 2001. 2165–2190 p.
12. Sass JO, Hofmann M, Skladal D, Mayatepek E, Schwahn B, Sperl W. Propionic acidemia revisited: A workshop report. *Clin Pediatr (Phila).* 2004;43(9):837-43.
13. Fraser, J. L., Venditti CP. Methylmalonic and Propionic Acidemias: Clinical Management Update. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(6):682-93.
14. Wilson KA, Han Y, Zhang M, Hess J, Chapman KA, Cline GW, et al. Interrelations between 3-hydroxypropionate and propionate metabolism in rat liver: Relevance to disorders of propionyl-CoA metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab [Internet].* 2017;(216):ajpendo.00105.2017. Disponible en: <http://ajpendo.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajpendo.00105.2017%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28634175>
15. Alberola TM, Bautista-Llácer R, Vendrell X, García-Mengual E, Pardo M, Vila M, et al. Case report: Birth of healthy twins after preimplantation genetic diagnosis of propionic acidemia. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28(3):211-6.
16. Bodi I, Grünert SC, Becker N, Stoelzle-Feix S, Spiekerkoetter U, Zehender M, et al. Mechanisms of acquired long QT syndrome in patients with propionic acidemia. *Hear Rhythm [Internet].* 2016;13(6):1335-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.02.003>
17. Arias, E. Raimann, P. Peredo C et al. Propionic Acidemia and Optic Neuropathy: A Report of Two Cases. *JIMD Rep.* 2013;4:113-6.
18. Martínez Alvarez L, Jameson E, Parry NRA, Lloyd C, Ashworth JL. Optic neuropathy in methylmalonic acidemia and propionic acidemia. *Br J Ophthalmol [Internet].* 2016;100(1):98-104. Disponible en: <http://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2015-306798>
19. Bernheim S, Deschênes G, Schiff M, Cussenot I, Niel O. Antenatal nephromegaly and propionic acidemia: A case report. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):2-5.
20. Lücke T, Pérez-Cerdá C, Baumgartner M, Fowler B, Sander S, Sasse M, et al. Propionic acidemia: Unusual course with late onset and fatal outcome. *Metabolism.* 2004;53(6):809-10.
21. Grünert SC, Müllerleile S, De Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, et al. Propionic acidemia: Clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):1-9.
22. M.R. B, F. H, C. D-V, G. H, D. K, K.A. C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis [Internet].* 2014;9(1):no pagination. Disponible en: <http://www.ojrd.com/%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=2014851339>

23. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. Propionic Acidemia. GeneReviews® [Internet] [Internet]. 2016; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/>
24. Richard E, Gallego-villar L, Rivera-barahona A, Oyarzábal A, Pérez B, Rodríguez-pombo P, et al. Review Article Altered Redox Homeostasis in Branched-Chain Amino Acid Disorders , Organic Acidurias , and Homocystinuria. Oxid Med Cell Longev. 2018;
25. Ball RO, Urschel KL, Pencharz PB, Metabolism L, Ball RO, Urschel KL, et al. Nutritional Consequences of Interspecies Differences in Arginine and Lysine Metabolism. J Nutr. 2007;137(137):13226s-1641s.
26. Boluda ER. Tratamiento dietético de las enfermedades metabólicas. Inf Ter del Sist Nac salud. 2005;29(4):81-95.
27. Valayannopoulos V, Baruteau J, Delgado MB, Cano A, Couce ML, Del Toro M, et al. Carglumic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: A retrospective observational study. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2016;11(1):1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0406-2>

Insuficiencia Hepática Crónica y Lesions Palidales Bilaterales.

Chronic Liver Failure And Bilateral Pallidal Lesions.

Oscar H. Del Brutto, MD and Aldo F. Costa, MD

Images in Clinical Neurology

A 66-year-old woman with history of cirrhosis of unknown etiology was evaluated one month after transient loss of consciousness followed by dystonic posturing, abnormal speech and shuffling gait. She had been complaining of chronic fatigue, anorexia and weight loss for the past six months, and referred two episodes of non-traumatic nose bleeding in the past two weeks. On physical examination, the patient had mild jaundice, more noticeable in the conjunctiva (Figure 1). The liver was not palpable and there was no evidence of ascites. Neurological examination revealed dysarthria, postural and action tremor, limb dystonia, ataxia of gait, and bilateral extensor plantar responses. These manifestations were consistent with pallidal Parkinsonism.¹ Abdominal ultrasound showed a small echogenic liver with rough margins and splenomegaly. Liver function tests were abnormal and ammonia levels were increased. Slit lamp examination was negative. Brain MRI showed symmetrical lesions in both globus pallidus (Figure 2). This patient has acquired hepatocerebral degeneration unrelated to Wilson disease, a rare condition that must kept in mind when examining patients with chronic liver failure that develop neurological manifestations associated with bilateral and symmetrical pallidal lesions.² These lesions are thought to be related to pallidal necrosis due to accumulation of neurotoxins, not only manganese or ammonia, but to aromatic amino acids that may act as false dopamine neurotransmitters and cause the neurological manifestations.³



Figura 1. Photograph of the patient showing subconjunctival jaundice.

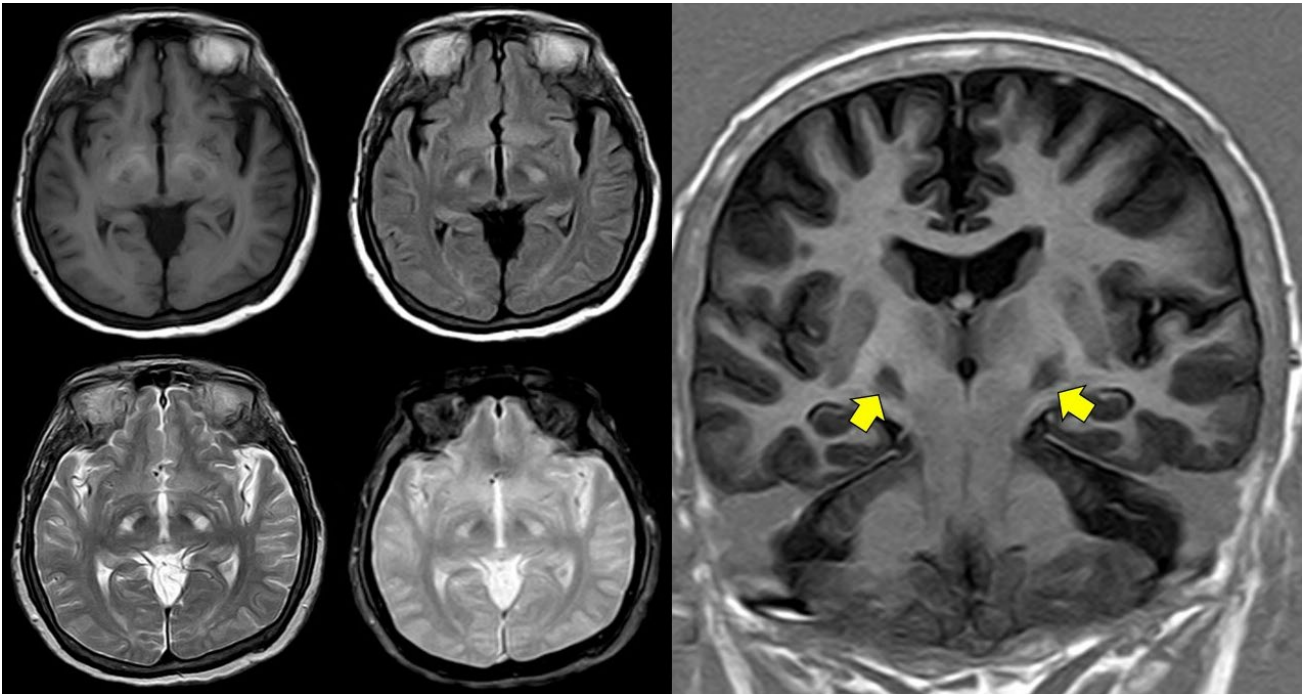


Figure 2. Non-enhanced MRI showing bilateral and symmetrical lesions in the globus pallidus. In the left panel, these lesions are depicted in axial sections of different sequences (T1-weighted, fluid attenuated inversion recovery, T2-weighted, and gradient-echo). The right panel is a coronal section (T1-weighted inversion recovery), where the lesions are clearly visualized (arrows).

References

1. Ba F, Scott I, Camicioli R, Martin WR, et al. Early-onset parkinsonism induced by pallidal deep brain stimulation in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;29:140-2.
2. Pigoni A, Liculano F, Saetti C, et al. Acquired hepatocerebral degeneration (AHD): a peculiar neurological impairment in advanced chronic liver disease. *Metab Brain Dis* 2018;33:347-52.
3. Meissner W, Tison F. Acquired hepatocerebral degeneration. *Handb Clin Neurol* 2011;100:193-7.

Keywords: Pallidal Parkinsonism; Globus pallidus; Liver cirrhosis; Hepatocerebral degeneration.

Palabras clave: Parkinsonismo pallidal; globo pálido; cirrosis hepática; degeneración hepatocerebral.

Funding: Study partly supported by Universidad Espiritu Santo – Ecuador.

Conflicts of interest: Nothing to disclose.



Revista
de Ecuatoriana
de Neurología